

ALESSANDRA ZANATTA

**AVALIAÇÃO ELETRENOCEFALOGRAFICA EM
PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA
SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna, Departamento de Clínica Médica do Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Sergio Monteiro de Almeida

**CURITIBA
2002**

Z27

Zanatta, Alessandra

Avaliação eletrencefalográfica em pacientes com doença hepática crônica submetidos a transplante hepático. – Curitiba, 2002.

101 f. : il.

Dissertação (mestrado em medicina interna). Setor de Ciências da Saúde. UFPR.

1. Transplante de fígado. 2. Eletroencefalograma, I. Título.

CDD 616.362

CDU 616.36



Ministério da Educação
Universidade Federal do Paraná
Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna
= Mestrado e Doutorado =

PARECER

PARECER CONJUNTO dos Professores Dr. Luiz Ataíde Junior, Dr. Julio Uili Coelho e Dr. Sérgio Monteiro de Almeida sobre a Dissertação de Mestrado em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, elaborada por Alessandra Zanatta, intitulada: "AVALIAÇÃO ELETRENOCEFALOGRAFICA EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO". A Banca Examinadora considerou que Alessandra Zanatta apresentou trabalho adequado para Dissertação de Mestrado e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, atribuindo-lhe: Conceito "A", correspondente ao Grau "10", sendo pois unanimemente recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de MESTRE EM MEDICINA e a publicação da Dissertação em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 04 de outubro de 2002.

Prof. Dr. Luiz Ataíde Junior

Prof. Dr. Julio Uili Coelho

Prof. Dr. Sérgio Monteiro de Almeida

*A meus pais que sempre tiveram como prioridade
a minha educação.*

AGRADECIMENTOS

*Ao meu noivo, **Mauro**, pelo carinho, paciência e colaboração inestimáveis.*

*Às minhas irmãs, **Ana Paula e Ângela**, pelo apoio e compreensão.*

Aos técnicos (as) do EEG e a todos os integrantes do Serviço de Eletrencefalografia do HC-UFPR pela disponibilidade, competência e acima de tudo pela amizade.

Aos pacientes, motivos da concretização deste trabalho.

Aos quarenta voluntários, pela ajuda desinteressada e pelo companheirismo.

*Ao meu amigo **Francisco M. B. Germiniani**, pela boa vontade e constante auxílio.*

*Às minhas queridas amigas, **Ana Chrystina Crippa, Ana Paula Gaspari e Patrícia Coral**, por estarem sempre ao meu lado.*

*Aos meus amigos **João Natel e Cezar Gulotoku**, pelo coleguismo.*

*Aos meus tios, **Tércia e Antônio Vasco**, pelo exemplo profissional e por terem sempre acreditado em mim.*

*Ao **Dr. Júlio Coelho**, e a todos os integrantes do Serviço de Transplante Hepático do HC-UFPR, pelo acesso ao seu serviço.*

Aos meus professores da Residência Médica em Neurologia, pela contribuição, tanto na minha formação profissional como pessoal.

*À neuro-psicóloga **Maria Joana Mäder**, pelo treinamento e pela ajuda pronta.*

*Ao **Dr. Carlos Silvado**, pela minha formação na neurofisiologia clínica e por sempre me mostrar que as coisas são possíveis.*

*Ao meu co-orientador, **Dr. Luciano de Paola**; pela minha formação na neurofisiologia clínica, e pelo apoio, pela atenção e revisão em todas as fases deste trabalho.*

*Ao meu orientador **Dr. Sergio Monteiro de Almeida**, pela paciência, crítica e coerência que tornaram possível o término desta dissertação.*

Em especial, a CAPES, cujo apoio financeiro possibilitou a execução deste projeto.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	<i>iv</i>
LISTA DE QUADROS	<i>vi</i>
LISTA DE FIGURAS	<i>vii</i>
LISTA DE SIGLAS	<i>viii</i>
RESUMO	<i>ix</i>
ABSTRACT	<i>x</i>
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 ENCEFALOPATIA HEPÁTICA	1
1.1.1 Conceituação e Aspectos Históricos	1
1.1.2 Características Clínicas	2
1.1.3 Patofisiologia	3
1.1.4 Diagnóstico	5
1.1.4.1 Testes neuropsicológicos	6
1.1.4.2 Exames neurofisiológicos	8
1.1.4.2.1 Eletrencefalograma	9
1.1.4.3 Outros métodos diagnósticos	11
1.1.5 Tratamento	11
1.1.5.1 Transplante hepático	12
1.1.6 Eletrencefalograma e Transplante Hepático	14
2 OBJETIVOS	16
3 MATERIAIS E MÉTODOS	17
3.1 CASUÍSTICA	17
3.1.1 Grupo de Estudo	17
3.1.2 Grupo Controle	18

3.2	MÉTODO	19
3.2.1	Avaliação Clínica.....	19
3.2.2	Avaliação da Função Hepática.....	20
3.2.3	Determinação do Nível Sérico dos Imunossupressores.....	21
3.2.4	Avaliação Eletrencefalográfica.....	22
3.2.5	Cálculo da Acurácia dos Parâmetros do EEG no Diagnóstico e Avaliação da Melhora Pós-TH da Encefalopatia Hepática Clínica e Subclínica.....	23
3.2.6	Método Estatístico.....	23
4	RESULTADOS	24
4.1	AVALIAÇÃO CLÍNICA	24
4.1.1	Avaliação no Pré-Transplante Hepático.....	24
4.1.2	Avaliação no Pós-Transplante Hepático.....	27
4.2	AVALIAÇÃO ELETRENECEFALOGRAFICA	30
4.2.1	Frequência do Ritmo de Base Posterior.....	30
4.2.2	Amplitude do Ritmo de Base Posterior.....	33
4.2.3	Alentecimento da Atividade de Fundo.....	35
4.2.4	Ondas Trifásicas.....	38
4.2.5	Outras Anormalidades.....	40
4.2.6	Métodos de Ativação.....	41
4.2.7	Sono Espontâneo.....	42
4.3	ANÁLISE DOS PARÂMETROS DO EEG NOS GRUPOS COM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA CLÍNICA, ENCEFALOPATIA HEPÁTICA SUBCLÍNICA, SEM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA	42
4.3.1	Ritmo de Base Posterior.....	43
4.3.1.1	Grupo com EH subclínica.....	43
4.3.1.2	Grupo com EH clínica.....	44
4.3.1.3	Grupo sem EH.....	44

4.3.2	Alentecimento de Atividade de Fundo	44
4.3.2.1	Grupo com EH subclínica	44
4.3.2.2	Grupo com EH clínica.....	46
4.3.2.3	Grupo sem EH.....	46
4.3.3	Amplitude do Ritmo de Base Posterior.....	46
4.3.3.1	Grupo com EH subclínica	46
4.3.3.2	Grupo com EH clínica.....	47
4.3.3.3	Grupo sem EH.....	48
4.4	AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DOS PARÂMETROS DO EEG NO DIAGNÓSTICO DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA (CLÍNICA E SUBCLÍNICA).....	48
4.4.1	Ritmo de Base Posterior.....	48
4.4.2	Alentecimento da Atividade de Fundo	49
4.4.3	Ondas Trifásicas.....	50
4.5	AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DOS PARÂMETROS DO EEG COMO FATORES DE AVALIAÇÃO DA MELHORA DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA COM 30 DIAS PÓS-TH	51
4.5.1	Avaliação da Frequência do Ritmo de Base Posterior	51
4.5.2	Avaliação do Alentecimento da Atividade de Fundo.....	52
4.5.3	Avaliação da Ocorrência de Ondas Trifásicas.....	52
5	DISCUSSÃO	54
6	CONCLUSÕES	62
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
	ANEXOS	72

LISTA DE TABELAS

1	DIAGNÓSTICO DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA CLÍNICA E ENCEFALOPATIA HEPÁTICA SUBCLÍNICA NO PRÉ-TRANSPLANTE HEPÁTICO	25
2	RESULTADO DO MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL E DOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS NO PRÉ-TRANSPLANTE HEPÁTICO.....	26
3	RESULTADO DO MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL E DOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS COM 30 DIAS DE PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO	28
4	RESULTADO DOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS REALIZADOS NO PRÉ-TRANSPLANTE HEPÁTICO E COM 30 DIAS DE PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO	29
5	EVOLUÇÃO DA FREQUÊNCIA (Hz) DO RITMO DE BASE POSTERIOR..	31
6	AVALIAÇÃO QUALITATIVA DA FREQUÊNCIA (Hz) DO RITMO DE BASE POSTERIOR	32
7	ANÁLISE DA AMPLITUDE (μ V/mm) DO RITMO DE BASE POSTERIOR...	34
8	EVOLUÇÃO DO ALENTECIMENTO DA ATIVIDADE DE FUNDO	36
9	AVALIAÇÃO QUALITATIVA DO ALENTECIMENTO DA ATIVIDADE DE FUNDO	37
10	EVOLUÇÃO DA FRBP (Hz) EM PACIENTES COM EH SUBCLÍNICA.....	43
11	EVOLUÇÃO DO ALENTECIMENTO DA ATIVIDADE DE FUNDO NOS PACIENTES COM EH SUBCLÍNICA	45
12	EVOLUÇÃO DA AMPLITUDE (μ V/mm) DOS PACIENTES COM EH SUBCLÍNICA.....	47
13	AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DA FRBP NO DIAGNÓSTICO DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA.....	49
14	AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DO ALENTECIMENTO DA ATIVIDADE DE FUNDO NO DIAGNÓSTICO DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA.....	50
15	AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DA PRESENÇA DE ONDAS TRIFÁSICAS NO DIAGNÓSTICO DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA	50
16	AVALIAÇÃO DA MELHORA DA FRBP APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO	51

17	AVALIAÇÃO DA MELHORA DO ALENTECIMENTO DA ATIVIDADE DE FUNDO APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO.....	52
18	AVALIAÇÃO DO DESAPARECIMENTO DE ONDAS TRIFÁSICAS APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO	53

LISTA DE QUADROS

1	GRADUAÇÃO CLÍNICA DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA.....	20
2	CLASSIFICAÇÃO DE CHILD E PUGH	20
3	CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO DO EEG.....	22

LISTA DE FIGURAS

1	ARTEFATOS DE ORIGEM MUSCULAR E DE MOVIMENTO.....	27
2	EVOLUÇÃO DO ALENTECIMENTO.....	38
3	ONDAS TRIFÁSICAS	39
4	ATIVIDADE EPILEPTIFORME.....	40

LISTA DE SIGLAS

ALT	- Alanino amino-transferase
ARBP	- Amplitude do ritmo de base posterior
AST	- Aspartato amino-transferase
EEG	- Eletrencefalograma
EH	- Encefalopatia hepática
FEI	- Fotoestimulação intermitente
FRBP	- Frequência do ritmo de base posterior
GABA	- Ácido gama-aminobutírico
HC	- Hospital de Clínicas
HV	- Hiperventilação voluntária
MEEM	- Mini Exame do Estado Mental
NR	- Não realizado
TH	- Transplante Hepático
TNPS	- Testes Neuropsicológicos
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
WAIS-R	- Weshsler Adult Intelligence Scale – Revised
TAP	- Tempo de Ativação da Protrombina

RESUMO

A encefalopatia hepática (EH) engloba um grande espectro de distúrbios neuropsiquiátricos, geralmente reversíveis, observados em pacientes com significativa disfunção hepática. Para o estudo do espectro eletrencefalográfico dos pacientes portadores de doença hepática crônica submetidos a transplante hepático (TH) pelo Serviço de TH do Hospital de Clínicas – UFPR, Curitiba, foi realizada uma avaliação prospectiva de 20 pacientes acima de 15 anos submetidos a TH, que incluiu exame clínico, classificação da EH e da doença hepática, avaliação das funções cognitivas, mediante o teste do mini-exame do estado mental, teste de trilhas B, subteste de dígitos da bateria “Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised” (WAIS-R), teste de fluência verbal (FAR) e categorias (animais) e teste do desenho do relógio; eletrencefalograma (EEG). A EH foi graduada observando-se os dados do exame clínico neurológico, dos testes neuropsicológicos e dos exames eletrencefalográficos. O diagnóstico de EH subclínica foi feito quando na ausência de critérios clínicos para EH, encontrou-se alentecimento no EEG ou pelo menos dois testes neuropsicológicos (TNPS) anormais. A EH subclínica foi encontrada em 60,6% dos casos. O EEG foi avaliado em relação a seus diferentes parâmetros de forma evolutiva. A avaliação foi realizada no período do pré-TH imediato e com 30 e 90 dias do pós-TH. A média da frequência do ritmo de base posterior (FRBP) no pré-TH foi de $8,8 \pm 1,9$ Hz, com 30 dias pós-TH foi de $9,8 \pm 1,7$ Hz e aos 90 dias pós-TH foi de $9,9 \pm 1,7$ Hz, com uma melhora nos valores significativa, quando se compara a evolução ($p < 0,0001$). Na análise em relação à FRBP do grupo controle, os valores do grupo de estudo permanecem inferiores. No pré-TH 9 pacientes (45,0%) apresentavam alentecimento no EEG, 4 casos (44,4%) alentecimento IIA, 4 casos (44,4 %) alentecimento IIIA e 1 paciente IIIC. Quinze pacientes foram submetidos à avaliação com 30 dias pós-TH, destes 3 casos (20,0%) mostravam alentecimento em seus exames, 1 caso IIA, 1 caso IIIA e 1 caso IIIB. Com 90 dias de pós-TH o EEG foi realizado em 14 pacientes, destes apenas 1 paciente apresentou alentecimento IIIA. Todos os pacientes que apresentavam alentecimento obtiveram melhora no seguimento ($p < 0,0001$). Três pacientes apresentaram ondas trifásicas nos seus exames. Foram estudados a acurácia da FRBP, o alentecimento da atividade de fundo e a presença de ondas trifásicas, tendo como padrão ouro no diagnóstico de EH os TNPS, os parâmetros do EEG apresentaram boa especificidade e bons valores preditivos positivos (VPP) e baixa especificidade e valores positivos negativos (VPN). Para avaliação da melhora da EH no pós-TH, foi considerado padrão ouro a melhora dos TNPS, os parâmetros do EEG mostraram alta especificidade e alto VPP, com baixa sensibilidade e baixo VPN.

ABSTRACT

Hepatic encephalopathy (HE) encompasses a wide spectrum of neuropsychiatric disturbances, usually reversible, observed in patients with significant liver dysfunction. In order to better assess the electroencephalographic changes found in patients with chronic hepatic failure submitted to liver transplantation (LT) at the Serviço de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da UFPR, Curitiba, the authors prospectively followed 20 patients, the youngest one being 15 years old, who had all underwent LT. The variables included physical examination, classification of HE and liver disease, electroencephalogram (EEG) and assessment of cognitive functions with the following neuropsychological tests (NPTS): Mini-Mental State, Trail Making Test Part B, Digit Span subtest used in the Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised (WAIS-R), Word Fluency (FAR) and Category Fluency and the Clock Drawing Test. The severity of HE was graded according to the findings of the physical examination, neuropsychological testing and EEG. Subclinical HE was diagnosed when the EEG disclosed a diffuse slowing of background activity or at least two neuropsychological tests were abnormal in the absence of clinical findings. EEG was prospectively evaluated, with a baseline recording in the pre-transplantation period (pre-LT) and 30 and 90 days after the transplant (post-LT). Mean posterior baseline rhythm frequency (PBRF) was of 8.8 ± 1.9 Hz in the pre-LT period, 9.8 ± 1.7 Hz at 30 days post-LT and 9.9 ± 1.7 at 90 days post-LT and this increase in the PBRF was considered significant ($p < 0,0001$). Mean PBRF in the transplantation group was lower than that of the control group. Nine patients (45.0%) had a diffuse slowing of background activity in the EEG in the pre-LT period, with 4 patients (44.4%) presenting with a IIA slowing, 4 patients (44.4%) with a IIIA slowing and one with a IIIC slowing. Fifteen patients were evaluated 30 days after LT, and 3 of them (20.0%) had a slow EEG: 1 with a IIA slowing, 1 with a IIIA and one with a IIIB. EEG recording of 14 patients 90 days after LT disclosed a IIIA slowing in just one patient. All the patients who presented with slowing in their initial EEG had a significant improvement of background activity following LT ($p < 0, 0001$). Three patients also had triphasic waves in their EEGs. The diagnosis accuracy of PBRF, background slowing and the occurrence of triphasic waves were evaluated in comparison with NPTS as the gold standard for the diagnosis of HE. As a result, EEG parameters had a good specificity and positive predictive values (PPV), with low sensitivity and negative predictive values (NPV). Final assessment of improved HE in the post-LT period considered NPTS as the gold standard, but also demonstrated that EEG abnormalities have high specificity and PPV, but low sensibility and NPV.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

1.1.1 Conceituação e Aspectos Históricos

A encefalopatia hepática (EH) engloba um grande espectro de distúrbios neuropsiquiátricos observados em pacientes com significativa disfunção hepática. Constitui síndrome geralmente reversível após a correção dos fatores precipitantes, entretanto recorre com frequência (CARDOSO; TEIXEIRA; OLIVEIRA-SILVA, 1998; CARDOSO et al., 1998; FITZ, 1998). É uma complicação da cirrose hepática e das hepatopatias agudas que se acompanham de necrose celular extensa, levando a um acentuado comprometimento funcional do parênquima hepático.

Na história da medicina existem diversas descrições a propósito da inter-relação fígado-cérebro. O povo babilônico (2000 a.C.) correlacionava o fígado com a alma, a vida e o humor. Hipócrates (410-370 a.C.) descreveu o quadro clínico de um paciente que “latia como um cão”, não podia ser contido e dizia coisas incompreensíveis, o qual provavelmente apresentava EH. Frerichs, pai da hepatologia moderna, descreveu alterações mentais em doentes cirróticos terminais, os quais evoluíram para coma (CARDOSO; TEIXEIRA; OLIVEIRA-SILVA, 1998). Embora haja referências descrevendo que o termo encefalopatia hepática tenha sido proposto por Hipócrates ou mesmo Shakespeare, na era moderna as primeiras descrições clínicas e neuropatológicas foram realizadas por ADAMS e FOLEY (1953).

1.1.2 Características Clínicas

A EH pode ser dividida em aguda ou crônica. A forma aguda é geralmente associada a um claro fator precipitante identificável e se resolve quando este fator é removido ou corrigido; a denominada forma crônica é definida quando um quadro de EH persistente ou episódica se estabelece, com ou sem completa resolução dos sintomas entre os episódios (JONES; WEISSENBORN, 1997). A EH pode ser desencadeada por fatores como hemorragia digestiva, uso de medicamentos sedativos (diazepínicos, barbitúricos e opiáceos), ingestão excessiva de proteínas, alterações eletrolíticas, quadros infecciosos e realização de paracentese abdominal (LACERDA et al., 1996).

As manifestações clínicas da EH incluem redução da função intelectual, desordens de personalidade, alteração no nível de consciência e disfunção neuromuscular. É graduada de acordo com suas características clínicas em quatro estádios (quadro 1). O estágio 1 reflete o envolvimento das funções corticais mais altas com diminuição da atenção, alterações da personalidade, irritabilidade, prejuízo na realização de cálculos, distúrbios do sono que podem incluir insônia ou reversão do padrão do sono. A progressão para o estágio 2 é marcada pela exacerbação deste quadro, com sonolência e letargia associadas ao aparecimento de desordem do movimento como tremores e asterixis (uma súbita perda do tônus flexor, com queda periódica do punho a cada 2-3 segundos). O asterixis pode ser classificado como uma mioclonia negativa que ocorre por um prejuízo no senso de posição articular na substância reticular do tronco encefálico. Não é um sinal patognomônico de insuficiência hepática podendo ocorrer na hipoxia, uremia, insuficiência cardíaca ou superdose de sedativos. No estágio 3 o paciente está torporoso mas responde aos estímulos dolorosos. No estágio 4 apresenta coma irresponsivo, geralmente associado a hiperreflexia e rigidez (JONES; WEISSENBORN, 1997; TIMMERMANN et al., 2002).

Um estágio chamado de subclínico ou EH leve foi descrito, e requer para sua detecção testes psicométricos e, ou, estudos neurofisiológicos (RIKKERS et al., 1978). A prevalência da EH subclínica varia de 30 a 84% entre pacientes portadores de cirrose hepática. A EH subclínica é considerada relevante por duas razões, possivelmente preceda um estágio de EH clinicamente manifesto e tenha uma influência negativa na performance diária do paciente, como, por exemplo, no seu rendimento no trabalho (RIKKERS et al., 1978; WEISSENBERG et al., 1990; QUERO et al., 1996; GROENEWEG et al., 1998; NOLTE et al., 1998; NORA et al., 2000).

1.1.3 Patofisiologia

A posição do fígado em relação à drenagem venosa hepática é perfeitamente desenhada para eliminação dos produtos tóxicos do metabolismo intestinal. O alto volume e a baixa pressão de fluxo através do extenso sistema de sinusóides fenestrados hepáticos maximizam o contato do plasma venoso portal com o hepatócito. O desenvolvimento de cirrose e fibrose altera radicalmente a capacidade funcional do parênquima hepático (MIES; ALFIERI JÚNIOR, 1996). Observam-se alterações de morfologia e função dos astrócitos, nenhuma mudança histológica consistente nos neurônios foi descrita, o que representaria um exemplo de uma gliopatia primária. As mudanças morfológicas são coletivamente conhecidas como astrocitose tipo II de Alzheimer; na qual os astrócitos exibem um núcleo edemaciado e pálido com padrão de cromatina marginado e nucléolos proeminentes (BUTTERWORTH et al., 1987; NOREMBERG, 1996, 1998; BUTTERWORTH, 2000a, 2000b). A EH era originalmente tida como uma encefalopatia metabólica sem lesão orgânica significativa no cérebro. Entretanto, com o desenvolvimento de métodos não-invasivos para observar a morfologia do cérebro, tem se tornado claro

que lesões orgânicas são freqüentemente observadas no cérebro de pacientes portadores de cirrose hepática. Atrofia cerebral, particularmente do lobo frontal, foi descrita em pacientes com EH subclínica (TATER et al., 1990; WATANABE, 1998).

Há várias hipóteses que tentam explicar a patogênese da EH. Sabe-se ser um fenômeno multifatorial. A hiperamoniemia foi o primeiro fator reconhecido. Pode ter origem endógena pela retirada da amônia dos aminoácidos existentes nos músculos, cérebro, fígado e rins; ou exógena, mais importante, formando-se no cólon direito pela proteólise alimentar e hidrólise da uréia sangüínea ao atravessar a mucosa intestinal, ou pela degradação protéica do sangue contido nos intestinos nas hemorragias digestivas altas. A eliminação da amônia é feita no fígado sob a forma de uréia e nos rins através da retirada da amônia da glutamina. Na insuficiência hepática crônica a síntese hepática de uréia declina, e isto, somado à comunicação sangüíneo porto-sistêmica, resulta em aumento da concentração sérica de amônia. Os astrócitos são as únicas células no cérebro do mamífero que contêm a estrutura necessária para remover a amônia, que é eliminada pela amidação do glutamato para formar glutamina. O efluxo da glutamina do astrócito para o fluido extracelular ocorre mediante a difusão passiva, um processo que pode ser restrito em condições em que há um aumento dos níveis séricos de amônia, devido a um pH intracelular mais alcalino. O aumento da concentração da amônia prejudica a inibição pós-sináptica por um efeito direto na extrusão do cloreto e pode diretamente inibir a neurotransmissão excitatória pós-sináptica por uma ação na função do receptor do glutamato (WALKER; SCHENKER, 1970; RAABE, 1987; SZERB; BUTTERWORTH, 1992; HAZELL; BUTTERWORTH, 1999; BLEI, 2000).

Um segundo agente neurotóxico, o manganês, acumula-se no globo pálido e em outras estruturas dos gânglios basais de pacientes portadores de insuficiência hepática crônica (HAUSER et al., 1994; KRIEGER et al., 1995). O que seria responsável pelo aumento na intensidade de sinal na ressonância magnética na imagem ponderada em T1 (LOCKWOOD et al., 1991; WEISSENBORN et al., 1995;

SPAHR et al., 1996). O manganês exerce um efeito tóxico na função do astrócito levando a expressão alterada de diversas proteínas envolvidas no metabolismo celular (HAZELL et al., 1999).

O ácido gama-aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório no cérebro. O sangue contido nos cólons, após uma hemorragia digestiva alta, pela ação bacteriana é um meio de produção do GABA; não está ainda esclarecido como o GABA ultrapassaria a barreira hematoencefálica. *In vitro*, os cérebros de animais com insuficiência hepática fulminante mostram um aumento de receptores para o GABA, e seus agonistas, assim como uma diminuição dos receptores do glutamato e do aspartato. Os receptores do GABA e os seus agonistas formam o chamado complexo gaba-benzodiazepínico; durante sua ativação, este complexo permite o fluxo de cloro através das estruturas pós-sinápticas, com conseqüente aumento da polarização da membrana neural e a inibição da transmissão nervosa (BUTTERWORTH, 2000b).

Certas aminas, como octopamina e feniletanolamina, acumulam-se nos grânulos vesiculares das terminações nervosas simpáticas, deslocando e substituindo a noradrenalina. Desta forma, há um verdadeiro bloqueio adrenérgico com inibição da transmissão nervosa central. Tais substâncias agiriam como falsos neurotransmissores (ROY et al., 1988; BANSKY et al., 1989; BASILE et al., 1991; GROENEWEG et al., 1996; ALBRECHT; JONES, 1999).

1.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico da EH pode ser feito após a comprovação da existência de uma disfunção hepática laboratorial associada a achados clínicos compatíveis; e complementado pela realização de exames neurofisiológicos, testes

neuropsicológicos (TNPS) ou pelo emprego da ressonância magnética com espectroscopia do encéfalo.

O exame neurológico deve ser minucioso procurando-se evidências de disfunções neurológicas sutis como alterações de memória e raciocínio lógico, as quais são mais facilmente evidenciadas pelo mini-exame do estado mental (MEEM) elaborado por FOLSTEIN et al. (1975). O MEEM é indicado para avaliação breve do estado mental. Trata-se de um exame rápido, a sua aplicação leva em torno de 5 minutos. É de fácil correção e pontuação. O MEEM sofre influência do nível de instrução e, portanto, necessita de cuidados na aplicação com populações de baixa escolaridade. O teste inclui, basicamente, exercícios breves de atenção, orientação, memória recente, linguagem e visuo-construção. Neste trabalho foi usada a versão publicada em português da Escola Paulista de Medicina, devido ao número significativo de sujeitos examinados e ao fornecimento de pontos de corte por escolaridade. BERTOLUCCI et al. (1994) aplicaram uma adaptação brasileira em 530 indivíduos, analisando a influência da escolaridade. Pessoas com baixa (1 a 4 anos) e média (4 a 8 anos) escolaridade devem atingir 18 pontos e aqueles com mais que o primeiro grau completo necessitam de um mínimo de 26 pontos.

1.1.4.1 Testes neuropsicológicos

O teste de trilhas é um teste de atenção em duas etapas. No teste de trilhas A, o examinado deve ligar com um traço números de 1 a 25, dispostos de maneira irregular em uma folha. Na etapa seguinte, teste de trilhas B, números de 1 a 13 estão misturados com letras de A a L ou M e o examinado deve ligar os números e as letras, alternando entre um número e uma letra, seguindo as seqüências, ex.: 1A, 2B, 3C. As instruções são demonstradas pelo examinador, uma etapa de cada vez.

Como o ensino da seqüência do alfabeto em português passou por várias alterações nas últimas décadas, muitas pessoas não incluem a letra K na ordem alfabética automatizada, deve-se antes do início do teste solicitar que o examinado recite o alfabeto, prosseguir preenchendo o círculo em branco com a letra K ou letra M. Contabiliza-se o tempo de execução do teste, por meio de um cronômetro, a partir do primeiro traço. Na análise dos dados, levou-se em consideração o teste de trilhas B, avaliado quanto ao tempo de execução e à seqüência. O teste é considerado anormal quando houver qualquer erro de seqüência numérica e alfabética ou quando o tempo para a execução do teste ultrapassar 153 segundos, tempo que foi determinado por meio do normal tabelado para a média da faixa etária. Este exercício avalia o raciocínio e as dificuldades na execução são freqüentemente associadas a disfunções de atenção e memória (LEZAK, 1997).

O subteste de dígitos da bateria "Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised" (WAIS-R) é um teste subdividido em duas etapas, na primeira, "ordem direta", orienta-se que o paciente repita números logo após o examinador terminar de lê-los. Os dígitos devem ser lidos a um índice de um por segundo e apresentados de acordo com a ordem crescente de quantidade de algarismos. A segunda etapa é a repetição dos números na ordem inversa daquela lida pelo examinador. Realiza-se um exemplo antes do início do teste para verificação de que o examinado compreendeu o que lhe está sendo solicitado. O teste é descontinuado após erro de duas seqüências numéricas. Cada seqüência correta equivale a um ponto. Analisou-se o teste de acordo com a escala de referência do Manual do WAIS-R (WECHSLER, 1981). Considera-se déficit significativo quando os resultados ponderados estão abaixo de 6. A tarefa de repetição inversa de números é considerada uma avaliação breve de atenção e memória.

O desenho do relógio é um teste de triagem clínico de tarefa visuo-espacial e desabilidade construcional. Solicita-se ao paciente que desenhe um relógio, em um papel em branco, marcando 20 minutos para as 4 horas. O escore máximo é 10.

Dados normativos atuais sugerem que escores entre 7 e 10 podem ser considerados normais, um escore de 6 é considerado limítrofe (ocorre em apenas 13% dos pacientes normais), escores iguais ou inferiores a 5 ocorrem raramente em pacientes normais. A pontuação foi realizada de acordo com a sugerida por SPREEN e STRAUSS (1998).

O teste de fluência verbal avalia a produção controlada de palavras. Consiste em duas etapas, a primeira é a produção fonética na qual se utilizam as letras F, A e R; e a segunda é a produção semântica com a categoria animais. Orienta-se que nomes próprios não são válidos, e que se deve falar seqüencialmente tantas palavras quanto possível com uma determinada letra, o tempo é cronometrado em um minuto. Palavras repetidas não são consideradas. Nenhum material específico é requerido para realização do teste. Na avaliação soma-se o número de palavras produzidas com as três letras, consideram-se como ponto de corte 30 pontos (1 ponto por palavra) para o somatório das palavras (LEZAK, 1997). Na avaliação semântica utilizam-se os pontos de corte de um estudo nacional (BRUCKI et al., 1997), 9 pontos para analfabetos e indivíduos com escolaridade de até 8 anos e 13 pontos para aqueles com mais de 8 anos de escolaridade. Dificuldades na produção controlada de palavras estão associadas ao comprometimento das funções verbais e relacionadas à disfunção das regiões frontais, principalmente do hemisfério dominante (LEZAK, 1997).

1.1.4.2 Exames neurofisiológicos

Dentre os exames realizados pela neurofisiologia clínica, o eletrencefalograma (EEG) é, sem dúvida, o de mais fácil acesso e o mais freqüentemente empregado na pesquisa de EH subclínica. Estudos com potencial

evocados visual e auditivo do tronco cerebral indicam que estes, por não dependerem da colaboração do paciente e não estarem correlacionados com o nível de aprendizado, constituem-se numa opção no diagnóstico da EH subclínica (NORA et al., 2000; SAXENA et al., 2000). A interpretação dos potenciais evocados aferentes é baseada na latência do aparecimento das ondas após os estímulos e nas assimetrias de tempo. O potencial evocado visual baseia-se no emprego de períodos intermitentes de luminosidade, traduz a atividade do potencial celular pós-sináptico, refletindo a sucessão de alterações dos potenciais de membranas dos neurônios situados no córtex cerebral. No potencial auditivo entre 1000 e 2000 cliques são fornecidos em um ouvido de cada vez, e as respostas evocadas são registradas por meio de eletrodos de superfície e maximizadas por computador (ADAMS; VICTOR; ROPPER, 1997).

1.1.4.2.1 Eletrencefalograma

FOLEY et al. (1953) foram os primeiros investigadores a descrever EEGs com surtos de ondas com frequência de 2 Hz, as quais denominaram *blunt spike and wave*, ou seja, lembrando ponta-onda, atividade que era bilateralmente síncrona e generalizada mais proeminente nas regiões anteriores, observada em pacientes portadores de EH.

Poucos anos mais tarde BICKFORD e BUTT (1955) ofereceram uma outra descrição baseada no padrão da aparência da onda na montagem bipolar, caracterizaram como surtos de ondas trifásicas, as quais consistem de um potencial positivo de elevada voltagem, precedido e seguido por deflexões negativas de mais baixa voltagem, que tendem a aparecer primeiro sobre as regiões anteriores e mais tarde sobre as posteriores, síncronos e simétricos, complexos com duração de 0,15

a 0,25 centésimos de segundo, que recorrem de forma isolada ou em surtos a cada 0,5 a 2 segundos, geralmente sobrepostos a uma atividade de fundo lenta.

Ondas trifásicas podem ocorrer em encefalopatias tóxico-metabólicas devido a causas outras do que insuficiência hepática, incluindo uremia, distúrbios hidroeletrólíticos severos e hipoglicemia (MARKAND 1984; HUGHES 1984, 1990; BAHAMON-DUSSAN; CELESIA; CRIGG-DAMBEREGER, et al., 1989; REUTENS et al., 1990; BLATT; BRENNER, 1996). Uma análise realizada com 53 pacientes com encefalopatia de diferentes etiologias, por meio de EEG e variáveis clínicas, não encontrou nenhum fator que distinguisse encefalopatia hepática de outras encefalopatias metabólicas ou não-metabólicas; os autores concluíram que ondas trifásicas em associação com EH são comumente associadas com acentuado alentecimento da atividade de fundo (FISCH; KLADD, 1988). Ondas trifásicas são encontradas principalmente quando há prejuízo da consciência, e às vezes em pacientes completamente acordados, cujos registros normalizam com o sono (JONES et al., 1967). Muitos autores descrevem as ondas trifásicas como um elemento altamente característico de EH, mas não patognomônico (KARNAZE; BICKFORD, 1984; SUNDARAM; BLUME, 1984). PARSONS-SMITH et al. (1957) recomendaram um sistema eletrencefalográfico para graduar os diferentes estádios da EH. Outros trabalhos também encontraram boa correlação entre sinais clínicos da encefalopatia e alentecimento do EEG em pacientes com pronunciada EH. No entanto, para avaliação de estádios precoces da EH, o EEG é falho, sendo útil para estudos de seguimento, já que o único sinal eletrencefalográfico de disfunção cerebral pode ser um alentecimento do ritmo alfa, o que pode não ser detectado pela análise visual ou quantitativa, devido ao fato de o padrão normal do indivíduo avaliado não ser conhecido na maioria dos casos (PARSONS-SMITH et al., 1957; TREMBY et al., 1978; VAN DER RIJT; SCHALM, 1985; WEISSENBORN et al., 1990; AGGARWAL et al., 1991; NIEDERMEYER, 1999).

Apesar da aparência paroxística das ondas trifásicas, manifestações epilépticas não são muito comuns em pacientes com EH, ocorrendo menos freqüentemente do que nas encefalopatias renais (BAUER; NIEDERMEYER, 1979).

1.1.4.3 Outros métodos diagnósticos

Alguns estudos com neuroimagem funcional (espectroscopia por ressonância magnética) evidenciam diminuição nos picos de mioinositol e de colina nos pacientes portadores de EH (HUDA et al., 1998). Alguns trabalhos utilizando tomografia por emissão de pósitrons (PET) encontraram alterações locais de utilização de glicose no cérebro de pacientes portadores de cirrose hepática (LOCKWOOD; YAP; WONG, 1991; BUTTERWORTH, 2000b).

1.1.5 Tratamento

O tratamento compreende medidas gerais visando identificar e combater os fatores desencadeantes, monitorizar a ocorrência de alterações hidroeletrolíticas e ácido-básicas, correção de distúrbios da coagulação e suporte nutricional enteral ou parenteral. Dissacarídeos não absorvíveis como a lactulose são rotineiramente usados para diminuir a produção de amônia no intestino, aumentando a excreção de oxigênio fecal pela facilitação da incorporação da amônia pela bactéria, como apresentam um efeito catártico. A limpeza dos cólons mediante o emprego de substâncias catárticas, como o manitol a 20% ou enteroclismas com soluções

glicerinadas, é utilizada principalmente naqueles pacientes com hemorragia digestiva alta. É recomendável diminuir o uso de proteína animal, repondo-se o balanço com proteína de origem vegetal, 30-40 g/dia de aminoácidos de cadeia ramificada (RIORDAN; WILLIAMS, 1997). Medidas alternativas como o uso de antagonistas dos receptores benzodiazepínicos foram usadas com melhora eletrofisiológica (BANSKY et al., 1989). Na EH a recuperação da consciência e a volta ao convívio familiar não se traduzem em uma recuperação da integridade funcional e metabólica do hepatócito, o transplante de fígado é a única modalidade terapêutica definitiva para aqueles pacientes que não responderam ao tratamento medicamentoso (DASARATHY, 1998; FITZ, 1998; BUSTAMANTE et al., 1999).

1.1.5.1 Transplante hepático

O primeiro transplante ortotópico de fígado em humanos foi realizado por STARZL et al. (1963), em uma criança com quadro de atresia biliar. Nas duas décadas subseqüentes, um número relativamente pequeno de pacientes foi submetido a este procedimento, eram pacientes no estágio final da doença hepática e os índices de sobrevida desapontadores. Com a melhora das técnicas cirúrgicas e anestésicas, dos cuidados pós-operatórios e da disponibilidade de agentes imunossupressores, houve um grande aumento na taxa de sobrevida (STARZL et al., 1963, 1988; NEUBERGER; McMASTER, 1994).

O primeiro transplante hepático (TH) realizado pelo Serviço de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR) ocorreu em setembro de 1991. Até o final de abril de 2001 foram realizados 201 TH, em 189 pacientes, o retransplante foi realizado em 12 pacientes. No ano de 2000 foram realizados 32 TH, com sobrevida média em um ano de 70%. Cirrose por vírus

C constituiu-se na principal indicação para TH, correspondendo a 24,4% (49) dos casos (COELHO et al., 2001).

O TH é indicado para insuficiência hepática aguda ou crônica. As etiologias mais frequentes são: a) insuficiência hepática crônica devido à doença colestática (ex.: cirrose biliar primária, colangite esclerosante, atresia biliar primária); hepatite crônica (hepatite por vírus B e C, hepatite autoimune); doença hepática alcoólica, doenças metabólicas (ex.: doença de Wilson, hemocromatose hereditária) e cirrose de causa criptogênica; b) falência hepática aguda (falência hepática fulminante de qualquer causa); c) carcinoma hepatocelular, d) outras indicações menos comuns são doença hepática secundária a uma variedade de condições metabólicas (ex.: protoporfiria eritropoética, fibrose cística, doença do acúmulo de glicogênio); e doenças metabólicas que causam manifestações extra-hepáticas importantes que justificam o transplante de um fígado anatomicamente normal (ex.: síndrome de Crigler Najjar, amiloidose familiar e síndromes hiperamoniêmicas). Indicações infrequentes incluem insuficiência hepática devido à oclusão de drenagem venosa hepática (síndrome de Budd Chiari e doença veno-oclusiva) e doença policística. O transplante hepático pode ser considerado para qualquer paciente com doença hepática progressiva e fatal, cuja outra terapia não terá sucesso (CALNE, 1994; NEUBERGER; McMASTER, 1994).

A imunossupressão era baseada em corticosteróide e azatioprina. O desenvolvimento e a introdução na prática clínica de outras classes de agentes imunossupressores forneceram um armamentário poderoso de drogas para a prevenção da rejeição. A maioria dos centros adota uma combinação de corticosteroides, azatioprina e inibidores da calcineurina. Os dois inibidores da calcineurina usados rotineiramente são a ciclosporina e o tacrolimus (FK 506); o modo de ação dos dois agentes é similar, liga-se a proteínas intracelulares e acredita-se que seus efeitos sejam mediados pelo complexo da droga com a imunofilina que se ligaria à calcineurina inibindo a atividade da fosfatase, o que

resultaria na inibição da defosforilação e translocação da unidade citoplasmática do fator nuclear de ativação de células T (NF-AT), este fator age na transcrição gênica para a formação de linfocinas como a interleucina 2. Assim há inibição da proliferação de células T e prejuízo da ativação de macrófagos e células B (NEUBERGER, 2001). A ciclosporina e o FK 506 podem apresentar efeitos neurotóxicos (HOLMES; KORTELING, 1993; STEG; WSLOLEK, 1996).

1.1.6 Eletrencefalograma e Transplante Hepático

Os achados eletrencefalográficos pós-TH são mencionados em poucos estudos. A grande maioria dos trabalhos enfatiza as complicações neurológicas clínicas encontradas. Não foi encontrado na literatura nenhum estudo que tivesse como objetivo a comparação dos achados do EEG no pré-TH imediato com os encontrados evolutivamente no período do pós-TH. EPSTEIN et al. (1992) encontraram um significativo aumento nas frequências do ritmo de base posterior (FRBP) do EEG após transplante hepático. Já OPPONG et al. (1997), discutindo o mesmo tópico, não encontraram alterações significativas entre os exames eletrencefalográficos realizados no pré e pós-transplante hepático.

Crises convulsivas de início recente respondem por um grande número das complicações neurológicas pós-TH. Ocorrem geralmente entre o segundo dia e trigésimo mês do pós-operatório. O tipo mais comumente descrito é a crise convulsiva generalizada tônico-clônica (WSZOLEK et al., 1991). Muitas medicações utilizadas no pós-TH podem produzir crises convulsivas como efeito colateral; tais como ciclosporina, FK 506, penicilina, azatioprina, teofilina, vancomicina, imipenem (WSZOLEK et al., 1991; WIJDICKIS et al., 1996).

A ciclosporina pode causar tremores, crises focais ou generalizadas, alterações de consciência que vão desde leve encefalopatia ao coma (MARTINEZ; ESTOL; FARRIS, 1988). Pode também causar alterações na substância branca promovendo alentecimento inespecífico na atividade de fundo (WESTMORELAND et al., 1989). O espectro dos sintomas neurológicos do FK-506 parece ser similar ao da ciclosporina (MUELLER et al., 1994). No estudo de WSZOLEK et al. (1991) pacientes submetidos a transplante ortotópico de fígado que evoluíram com óbito apresentavam incidência cinco vezes maior de alterações epileptiformes no EEG do que os que sobreviveram, indicando um fator de mau prognóstico.

Nos pacientes com alteração do nível de consciência, devido a diversas etiologias - como falência ou rejeição do enxerto, anormalidades eletrolíticas, infecções, toxicidade medicamentosa, acidentes vasculares cerebrais ou mielinólise pontina e extrapontina -, alentecimento generalizado inespecífico e desorganização do ritmo de base posterior são os padrões mais comumente observados no EEG (MARTINEZ; ESTOL; FARRIS, 1988; MORENO et al., 1993).

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

1. Determinar qual a frequência de encefalopatia hepática, clínica e subclínica, na população em estudo.
2. Descrever o espectro eletrencefalográfico dos pacientes portadores de doença hepática crônica submetidos a transplante hepático nesta amostra.
3. Calcular a acurácia dos parâmetros avaliados no EEG como critérios de diagnóstico de encefalopatia hepática e avaliação da evolução no pós-transplante hepático, em pacientes portadores de insuficiência hepática.

MATERIAIS E MÉTODOS

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

Foi realizada uma avaliação prospectiva de pacientes acima de 15 anos, portadores de doença hepática crônica submetidos à TH pelo Serviço de Transplante Hepático do HC da UFPR, no período de 1º. de março de 2000 a 30 de abril de 2001. Nesse período foram realizados 34 TH, 20 casos puderam ser incluídos neste protocolo. Oito pacientes foram excluídos por terem menos do que 15 anos e em seis casos não houve tempo hábil para realização da avaliação no período do pré-TH imediato. Quatorze casos completaram a investigação e seis pacientes evoluíram com óbito no pós-TH imediato ou recente.

No pré-TH imediato os pacientes foram entrevistados, dando ênfase a dados demográficos (idade, sexo), aspectos relacionados à desordem hepática per se (idade de início, evolução, ocorrência de complicações como história de encefalopatia hepática e etiologia). Todos os pacientes incluídos aceitaram e preencheram o termo de consentimento informado aprovado pela Comissão de Ética Médica (Anexo 1).

3.1.1 Grupo de Estudo

O grupo de estudo foi formado por 20 pacientes. Seis pacientes (30%) eram do sexo feminino e 14 (70%) do sexo masculino. A média de idade foi de $45,0 \pm 14,8$ anos (variando de 18,0 a 66,0 anos), com mediana de 48,5 anos. Com uma mediana de escolaridade de 7 anos, média de $7,8 \pm 4,3$ anos (variando de 3,0 a 15,0 anos). A

etiologia mais freqüente foi o alcoolismo presente como único fator em 25,0% (5) dos nossos pacientes. As hepatites virais foram responsáveis por 7 (35,0%) casos, 4 casos (20,0%) devido ao vírus B e 3 casos (15,0%) ao vírus C. A história de EH estava presente em 8 pacientes (40,0%). Dois pacientes (10,0%) encontravam-se na classificação de Child-Pugh grau A, 10 pacientes (50,0%) grau B e 8 pacientes (40,0%) grau C (Anexo 2).

Três pacientes apresentavam exame neurológico anormal na avaliação pré-TH, dois pacientes com quadros confusionais, EH graus I e II, e um paciente em coma responsivo a estímulos, EH grau III.

3.1.2 Grupo Controle

Um grupo controle constituído por 40 voluntários adultos, sem história de doença hepática, de doença neurológica ou de consumo excessivo de álcool. A média de idade foi de $28,9 \pm 9,0$ anos, com idade mínima de 21 anos e máxima de 57 anos, os pacientes do grupo de estudo são mais velhos ($p < 0,0001$). Trinta e um (77,5%) do sexo masculino e 9 (22,5%) do sexo feminino (Anexo 6), não há diferença significativa na distribuição por sexo em relação ao grupo de estudo.

3.2 MÉTODO

3.2.1 Avaliação Clínica

A avaliação clínica dos pacientes incluiu exame clínico e exame neurológico (Anexo 3). Classificação da EH (NEUBERGER; McMASTER, 1994) (quadro 1) e da doença hepática pela classificação de Child e Pugh (PUGH, 1973) (quadro 2). Avaliação das funções cognitivas, por meio do teste do mini-exame do estado mental (FOLTSTEIN et al., 1975; BERTOLUCCI et al., 1994), teste de trilhas A e B (LEZAK, 1997), subteste de dígitos da bateria WAIS-R (WECHSLER, 1981), teste de fluência verbal (FAR) e categorias (LEZAK, 1997) e teste do desenho do relógio (LEZAK, 1997) (Anexo 3). A EH foi graduada observando-se os dados do exame clínico neurológico, dos testes neuropsicológicos e dos exames eletrencefalográficos. O diagnóstico de EH subclínica foi feito quando, na ausência de critérios clínicos para EH, encontrou-se alentecimento no EEG, ou pelo menos dois testes neuropsicológicos anormais (QUERO et al., 1996; DAS et al., 2001). Os testes neuropsicológicos foram aplicados pelo pesquisador e corrigidos por ele e por uma neuro-psicóloga.

Todos os componentes da avaliação clínica foram realizados no pré-TH imediato e no trigésimo dia pós-TH. Os TNPS, o EEG e o exame clínico foram realizados imediatamente antes do TH, e conjuntamente nas avaliações seguintes para minimizar qualquer variação das mudanças bioquímicas ocorrendo no processo da doença.

QUADRO 1: GRADUAÇÃO CLÍNICA DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

Grau	Clínica
Grau I	Alterações psicométricas. Mudanças no ciclo do sono, humor e comportamento. Presença ou não de asterixis
Grau II	Sonolência e desorientação com presença de asterixis
Grau III	Estupor ou coma com respostas a estímulos
Grau IV	Coma profundo sem respostas a estímulos

FONTE: NEUBERGER, J.; McMASTER, P. Liver Transplantation – Indications. In: **Surgery of the Liver and Biliary Tract**. 2 vol. LH Blungart. 1994, p. 1801-1810.

QUADRO 2: CLASSIFICAÇÃO DE CHILD E PUGH

Graus	1	2	3
BT	<2	2-3	>3
CBP/CEP	<4	4-10	>10
Albumina	>3,5	3,5-2,8	<2,8
TAP	1-3 X o normal	4-6	>6
Ascite	0	Controlada	Tensa
encefalopatia	0	Grau I-II	Grau III-IV

FONTE: PUGH, R.N.H.; MURRAY-LYON, I.M.; DAWSON, J.L.; PIETRONI, M.C.; WILLIAMS, R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **Br. J. Surg.**, Guilford, v. 60, n. 3, p. 646-649, May 1973.

NOTA: BT= bilirrubina total, CBP/CEP= Cirrose Biliar Primária/ Colangite Esclerosante Primária
Child A: 5 - 6 pontos/ Child B: 7 - 9 pontos/ Child C: 10 - 15 pontos

3.2.2 Avaliação da Função Hepática

a) aminotransferases (método cinético ultravioleta, reagentes Adria[®] e Merck SMT[®]), valores de referência da alanino-aminotransferase (ALT) estão

compreendidos entre 10 e 40 U/L, da aspartato-aminotransferase (AST) no homem entre 10 e 35 U/L e na mulher entre 10 e 30 U/L (HENRY, 1991);

- b) tempo de ativação da protrombina (TAP), (método coagulométrico), valores de referência compreendidos entre dois segundos acima e abaixo do valor encontrado no controle (HENRY, 1991);
- c) albumina (método verde de bromocresol, reagentes Adria[®] e Merck SMT[®]). Os valores normais oscilam entre 3,5-4,5 g/dl (HENRY, 1991);
- d) bilirrubina total (BT) e bilirrubina direta (BD), (BT- método DPD, BD- método Jendrassik-Grof, reagentes Merck SMT[®] e Adria[®]). Os valores de referência da BT devem ficar menores do que 1,1 mg/dl, e da BD menores do que 0,25 mg/dl (HENRY, 1991), (Anexo 4 e 5).

3.2.3 Determinação do Nível Sérico dos Imunossupressores

- a) nível sérico da ciclosporina (método fluorescência polarizada, com o kit ciclosporina monoclonal em sangue total[®]). Inicialmente o nível sérico é mantido entre 300 e 400 ng/ml, com redução gradual para a metade deste nível (HENRY, 1991);
- b) O tacrolimus (FK 506) (método enzimoimunoensaio de micropartículas, kit tacrolimus II[®]), com valores de referência variando entre 10-20 ng/ml (HENRY, 1991).

3.2.4 Avaliação Eletrencefalográfica

O EEG foi realizado em equipamento analógico, aparelho Berger® de 8 canais ou Nihon Kohden® 21 canais. Com eletrodos dispostos de acordo com o Sistema Internacional 10-20 modificado, fixados com massa (AEEGS, 1994). Os traçados foram efetuados de forma evolutiva, iniciando a avaliação no pré-TH imediato, e repetidos em diferentes épocas do pós-TH, com um mínimo de quatro exames naqueles pacientes que completaram o protocolo. Os exames tiveram a duração de pelo menos vinte minutos, obtidos durante a vigília e sono espontâneo, se possível. A interpretação dos traçados foi qualitativa com análise de 5 épocas de 30 segundos escolhidas pelo pesquisador visando quantificar o alentecimento, sendo as anormalidades descritas conforme a classificação apresentada no quadro 3. Foram escolhidos para análise estatística os dados dos exames realizados no pré-TH imediato, com 30 e 60 dias de pós-TH. Todos os registros foram analisados pelo pesquisador e por outro neurofisiologista, ambos com título de neurofisiologista clínico pela Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica.

QUADRO 3: CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO DO EEG

Grau	EEG
Grau O	Normal
Grau I	Anormal – inespecífico ou epileptiforme
Grau II	Anormal – alentecimento teta
	IIA < 50% de alentecimento teta no registro
	IIB – 50 a 75% de alentecimento teta no registro
	IIC - > 75% de alentecimento teta no registro
Grau III	Anormal – alentecimento delta
	IIIA - < 50% de alentecimento delta no registro
	IIIB – 50 a 75% de alentecimento delta no registro
	IIIC - > 75% de alentecimento delta no registro

FONTE: Modificado de VAN DER RIJT, C.; SCHALM, S.W.; DE CROOT, G.H.; DE WIEGER, M. Objective Measurement of Hepatic Encephalopathy by Means of Automated EEG Analysis. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, Limerick, v. 57, p. 423-426, Apr. 1984.

3.2.5 Cálculo da Acurácia dos Parâmetros do EEG no Diagnóstico e Avaliação da Melhora Pós-TH da Encefalopatia Hepática Clínica e Subclínica

Para avaliação da acurácia dos parâmetros do EEG estudados (frequência do ritmo de base posterior; alentecimento da atividade de fundo, presença de ondas trifásicas) foram definidos como padrão ouro os TNPS para o diagnóstico da presença de EH.

Foi realizado cálculo da sensibilidade, especificidade, eficiência, índice de Youden, e dos valores preditivos positivo e negativo (GALEN; GAMBINO, 1975). Considerou-se como melhora clínica no pós-TH a normalização de pelo menos um dos TNPS alterado no pré-TH.

3.2.6 Método Estatístico

Recorreu-se à análise descritiva dos dados por meio de quadros. Para a comprovação do objetivo levantado nesse trabalho foram utilizados os testes paramétrico “t de Student – pareado” e os não-paramétricos “Wilcoxon – pareados”, “Comparação entre duas Proporções”, “teste Q de Cochran”. O nível de significância máximo adotado foi de 5% ($p < 0,05$), (STANTON, 1997; EPI-INFO, 1997). Quando houve significância estatística, há a indicação por um asterisco (*).

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA

4.1.1 Avaliação no Pré-Transplante Hepático

Na avaliação no pré-TH imediato classificaram-se 3 pacientes (15%) como portadores de EH clínica, por apresentarem o exame neurológico anormal, 2 pacientes (10%) com quadros confusionais (EH graus I e II) e 1 paciente (5%) em coma responsivo a estímulos dolorosos intensos (EH grau III). Destes, apenas 1 paciente (5%) conseguiu realizar os TNPS, apresentando todos anormais.

Doze casos (60%) foram graduados como portadores de EH subclínica, 11 pacientes apresentavam pelo menos dois TNPS anormais e 1 caso foi classificado apenas pelo achado do EEG por não ter havido tempo hábil para realização dos TNPS no período do pré-TH.

Três casos (15%) não apresentavam EH e 2 pacientes (10%) não puderam ser submetidos a esta classificação por não terem sido avaliados com TNPS nesse período e por apresentarem EEG normal.

Quinze pacientes (75%) foram avaliados com TNPS nesse período. Em 5 casos, 50% dos testes foram anormais; em 4 casos, 75% dos testes estavam anormais e em 3 casos, todos os TNPS foram anormais. Três pacientes (15%) tiveram todos os seus TNPS normais. Cinco pacientes (25%) não foram submetidos à avaliação neuropsicológica, em 2 casos (10%) por não apresentarem condições clínicas para realização dos testes e em 3 casos (15%) porque não houve tempo hábil para tal procedimento (tabela 1).

TABELA 1 - DIAGNÓSTICO DE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA CLÍNICA E ENCEFALOPATIA HEPÁTICA SUBCLÍNICA NO PRÉ-TRANSPLANTE HEPÁTICO

Pacientes	Exame Clínico	EEG	MEEM	TNPS	Classificação EH
1	Normal	Normal	Normal	Não realizado	*
2	Normal	Alterado	Normal	75% alterados	Subclínica
3	Normal	Alterado	Normal	50% alterados	Subclínica
4	Normal	Alterado	Normal	100% alterados	Subclínica
5	Normal	Normal	Normal	Normal	Ausente
6	Normal	Normal	Normal	50% alterados	Subclínica
7	Normal	Alterado	Normal	50% alterados	Subclínica
8	Normal	Normal	Normal	Normal	Ausente
9	Normal	Normal	Normal	50% alterados	Subclínica
10	Normal	Normal	Normal	Não realizados	*
11	Normal	Normal	Normal	Normal	Ausente
12	Normal	Alterado	Normal	75% alterados	Subclínica
13	Normal	Alterado	Normal	100% alterados	Subclínica
14	normal	Alterado	Não realizado	Não realizados	Subclínica
15	Normal	Alterado	Normal	50% alterados	Subclínica
16	Alterado	Alterado	Alterado	100% alterados	Clínica
17	Normal	Normal	Normal	75% alterados	Subclínica
18	Alterado	Alterado	Não realizado	Não realizados	Clínica
19	Normal	Normal	Normal	75% alterados	Subclínica
20	Alterado	Alterado	Alterado	Não realizados	Clínica

NOTA: (*) pacientes não submetidos à avaliação neuropsicológica devido à falta de tempo no período do pré-transplante hepático.

O MEEM foi realizado em 18 pacientes (90,0%), estava alterado em 2 casos (11,0%). O teste de trilhas B realizado em 12 pacientes (60,0%) estava alterado em 8 casos (66,7%). O subteste de dígitos do WAIS-R realizado em 15 pacientes (75,0%) foi alterado em 9 casos (60,0%). O teste de fluência verbal realizado em 15

pacientes (75,0%) teve resultado anormal em 10 casos (66,7%). O teste do desenho do relógio foi realizado em 14 pacientes (70,0%) e estava anormal em 6 (42,9%) casos (tabela 2).

TABELA 2 – RESULTADO DO MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL E DOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS NO PRÉ-TRANSPLANTE HEPÁTICO

Paciente	MEEM	TRILHAS B	DÍGITOS	FLUÊNCIA	RELÓGIO
1	-	Não realizado	Não realizado	Não realizado	Não realizado
2	-	+	+	+	-
3	-	Não realizado	+	+	-
4	-	+	+	+	+
5	-	-	-	-	-
6	-	+	-	+	-
7	-	Não realizado	+	+	Não realizado
8	-	-	-	-	-
9	-	-	+	+	-
10	-	Não realizado	Não realizado	Não realizado	Não realizado
11	-	-	-	-	-
12	-	+	+	+	-
13	-	+	+	+	+
14	+	+	+	+	+
15	-	+	-	-	+
16	Não realizado	Não realizado	Não realizado	Não realizado	Não realizado
17	-	Não realizado	+	+	+
18	Não realizado	Não realizado	Não realizado	Não realizado	Não realizado
19	-	+	+	+	+
20	+	Não realizado	Não realizado	Não realizado	Não realizado
N	18	12	15	15	14
% alterados	11,0	66,7	60,0	66,7	42,9

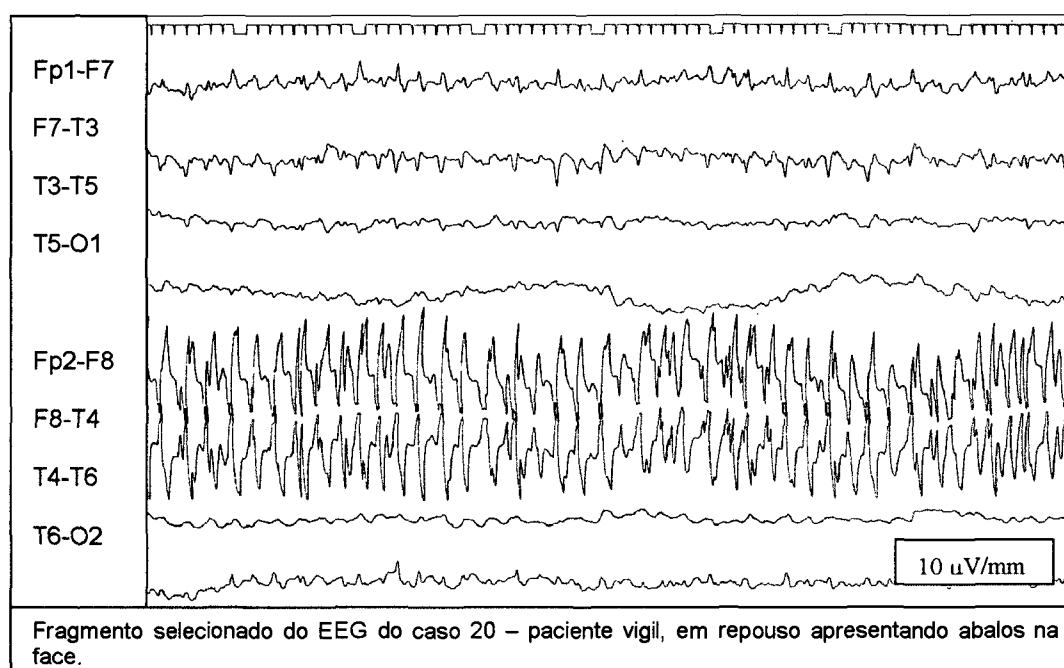
NOTA: (-) teste normal, (+) teste alterado

4.1.2 Avaliação no Pós-Transplante Hepático

Na avaliação com 30 e 90 dias pós-TH, EH clínica foi diagnosticada em apenas um paciente; no caso 20, que persistiu com EH grau II. Este paciente apresentou abalos mioclônicos na face e no corpo, os quais desapareciam durante o sono. Não havia alteração no nível de consciência durante os períodos de ocorrência dos abalos mioclônicos. A figura 1 ilustra os achados do EEG, mostrando os artefatos de origem muscular projetados principalmente na região fronto-temporal direita.

O caso 9, nos primeiros 30 dias do pós-TH, teve queixas de cefaléia de forte intensidade, pulsátil e holocraniana, recorrente, iniciando alguns minutos após a infusão do imunossupressor (ciclosporina).

FIGURA 1 – ARTEFATOS DE ORIGEM MUSCULAR E DE MOVIMENTO



O MEEM realizado em 14 pacientes estava alterado em 1 caso (7,7%). O teste de trilhas B realizado em 9 pacientes foi alterado em 6 casos (66,7%). O subteste de dígitos do WAIS-R realizado em 12 pacientes foi alterado em 6 casos (50,0%). O teste de fluência verbal foi aplicado a 12 pacientes (60,0%) e estava alterado em 9 casos (75,0%). O teste do desenho do relógio foi realizado em 11 pacientes (55,0%) e em 3 pacientes (27,3%) estava alterado (tabela 3).

TABELA 3 – RESULTADO DO MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL E DOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS COM 30 DIAS DE PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO

Paciente	MEEM	TRILHAS B	DÍGITOS	FLUÊNCIA	RELÓGIO
1	-	+	+	+	-
2	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito
3	-	Não realizado	+	+	-
4	-	+	+	+	-
5	-	-	-	-	-
6	-	+	-	+	-
7	-	Não realizado	-	+	Não realizado
8	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito
9	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito
10	-	Não realizado	Não realizado	Não realizado	Não realizado
11	-	-	+	-	-
12	-	+	+	+	-
13	-	+	-	+	+
14	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito
15	-	-	-	-	+
16	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito
17	-	Não realizado	+	+	+
18	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito	Óbito
19	-	+	-	+	-
20	+	Não realizado	Não realizado	Não realizado	Não realizado
N	14	9	12	12	11
% alterados	7,7	66,7	50,0	75,0	27,3

NOTA: (-) teste normal, (+) teste normal

Na comparação entre os escores obtidos com os TNPS no período do pré-TH com os valores da avaliação do pós-TH realizada em 11 casos, 6 pacientes (54,5%) não mostram diferenças nos valores. Cinco casos apresentaram melhora, 4 pacientes (36,4%) em 25,0% dos testes e 1 caso (9,0%) em 50% dos testes. Um paciente teve piora em 25,0% dos testes (tabela 4).

TABELA 4 – RESULTADO DOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS REALIZADOS NO PRÉ-TRANSPLANTE HEPÁTICO E COM 30 DIAS DE PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO.

PACIENTE	TNPS PRÉ-TH	TNPS PÓS-TH	EVOLUÇÃO
1	Não realizados	75% alterados	-
2	75% alterados	Óbito	-
3	50% alterados	50% alterados	Sem Alteração
4	100% alterados	75% alterados	Melhora
5	Normais	Normais	Sem Alteração
6	50% alterados	50% alterados	Sem Alteração
7	100% alterados	50% alterados	Melhora
8	Normais	Óbito	-
9	50% alterados	Óbito	-
10	Não realizados	Não realizados	-
11	Normais	25% alterados	Piora
12	75% alterados	75% alterados	Sem Alteração
13	100% alterados	75% alterados	Melhora
14	100% alterados	Óbito	-
15	50% alterados	25% alterados	Melhora
16	Não realizados	Óbito	-
17	75% alterados	75% alterados	Sem Alteração
18	Não realizados	Óbito	-
19	75% alterados	50% alterados	Melhora
20	Não realizados	Não realizados	-
N	20	14	11

4.2 AVALIAÇÃO ELETRENECEFALOGRÁFICA

4.2.1 Frequência do Ritmo de Base Posterior

A média da FRBP encontrada no pré-TH foi de $8,8 \pm 1,9$ Hz (variando de 5,0 a 13,0 Hz); com 30 dias de pós-TH a média da FRBP foi de $9,8 \pm 1,7$ Hz (variando de 6,0 a 13,0 Hz); aos 90 dias do pós-TH a média da FRBP foi de $9,9 \pm 1,7$ Hz (variando de 6,0 a 13,0 Hz). Comparando-se os achados do pré-TH com os valores de 30 dias pós-TH tem-se uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001^*$). O que também ocorre na comparação do valor encontrado no pré-TH com o resultado de 90 dias pós-TH ($p = 0,002^*$).

No pós-TH observa-se melhora da média da frequência do ritmo alfa em 11 pacientes (73.3%), ($p = 0,029^*$). Dentre os 5 pacientes com FRBP anormal (< 8 Hz), 2 casos (40,0%) evoluíram para a normalidade, o caso 4 no EEG de 30 dias pós-TH e o caso 7 no EEG de 90 dias pós-TH. O paciente 20 apresentou índices de FRBP anormais durante todos os seus EEGs. Dois pacientes evoluíram para óbito, casos 16 e 18 (tabela 5).

TABELA 5 – EVOLUÇÃO DA FREQUÊNCIA (Hz) DO RITMO DE BASE POSTERIOR

PACIENTES	PRÉ-TH	30 DIAS PÓS-TH	90 DIAS PÓS-TH
1	9,5	10,0	10,0
2	9,0	-	-
3	8,0	9,5	9,5
4	7,0	9,0	9,5
5	13,0	13,0	13,0
6	10,0	9,5	9,5
7	6,5	7,5	8,0
8	9,5	-	-
9	9,5	11,5	-
10	9,0	10,0	10,5
11	10,0	10,5	10,5
12	9,5	11,0	11,5
13	9,5	10,5	11,0
14	10,5	-	-
15	8,5	8,5	8,5
16	6,5	-	-
17	10,5	10,5	10,5
18	5,5	-	-
19	9,5	10,5	10,0
20	5,0	6,0	6,0
N	20	15	14
Média	8,8	9,8	9,9
Mediana	9,5	10,0	10,0
DP	1,9	1,7	1,7
Teste t de Student		p<0,0001*	p=0,002*

Para a avaliação qualitativa da melhora da FRBP, utilizou-se o teste G de Cochran; o resultado não demonstrou diferença significativa entre os momentos

analisados, ou seja, a proporção de teste normal no momento zero tende a ser a mesma nos demais momentos (tabela 6).

TABELA 6 – AVALIAÇÃO QUALITATIVA DA FREQUÊNCIA (Hz) DO RITMO DE BASE POSTERIOR

PACIENTES	PRÉ-TH	30 DIAS PÓS-TH	90 DIAS PÓS-TH
1	-	-	-
2	-	Óbito	Óbito
3	-	-	-
4	+	-	-
5	-	-	-
6	-	-	-
7	+	+	-
8	-	Óbito	Óbito
9	-	-	Óbito
10	-	-	-
11	-	-	-
12	-	-	-
13	-	-	-
14	-	Óbito	Óbito
15	-	-	-
16	+	Óbito	Óbito
17	-	-	-
18	+	Óbito	Óbito
19	-	-	-
20	+	+	+
N	14	14	14
% alterados	35,7	14,2	7,1

Nota: (+) teste alterado, (-) teste normal

teste Q de Cochran

Q=3,00

P=0,2272

A FRBP do grupo controle foi de $10,6 \pm 0,8$ (variando de 9 a 12,5 Hz). Na comparação deste valor com a FRBP do grupo de estudo no pré-TH há uma diferença significativa ($p < 0,0001^*$), o que também é observado na comparação com o valor da FRBP com 30 dias pós-TH ($p < 0,0001^*$) e com 90 dias pós-TH ($p = 0,001^*$).

4.2.2 Amplitude do Ritmo de Base Posterior

A média da amplitude do ritmo de base posterior (ARBP) encontrada no pré-TH foi de $21,8 \pm 9,9$ $\mu\text{V/mm}$ (variando de 5 a 40 $\mu\text{V/mm}$), mediana de 20,0 $\mu\text{V/mm}$; com 30 dias de pós-TH a média ARBP foi de $23,3 \pm 9,4$ $\mu\text{V/mm}$ (variando de 10 a 40 $\mu\text{V/mm}$), mediana de 20,0 $\mu\text{V/mm}$; aos 90 dias do pós-TH a média ARBP foi de $25,0 \pm 10,6$ $\mu\text{V/mm}$ (variando de 10,0 a 50,0 $\mu\text{V/mm}$), mediana de 20,0 $\mu\text{V/mm}$ (tabela 7).

No grupo controle a média da amplitude do ritmo de base posterior encontrada foi de $35,8 \pm 12,8$ $\mu\text{V/mm}$ (variando de 17,5 a 85 $\mu\text{V/mm}$), com mediana de 32,5 $\mu\text{V/mm}$. A amplitude do grupo controle foi maior do que a do grupo de estudo em todos os períodos ($p = 0,003^*$).

TABELA 7 - ANÁLISE DA AMPLITUDE ($\mu\text{V/mm}$) DO RITMO DE BASE POSTERIOR

PACIENTE	PRÉ-TH ($\mu\text{V/mm}$)	30 DIAS PÓS-TH ($\mu\text{V/mm}$)	90 DIAS PÓS-TH ($\mu\text{V/mm}$)
1	20,0	15,0	30,0
2	20,0	-	-
3	40,0	35,0	30,0
4	25,0	40,0	50,0
5	40,0	20,0	20,0
6	40,0	25,0	10,0
7	15,0	15,0	35,0
8	20,0	-	-
9	10,0	20,0	-
10	5,0	25,0	30,0
11	15,0	15,0	20,0
12	20,0	30,0	15,0
13	10,0	10,0	15,0
14	30,0	-	-
15	15,0	35,0	6,0
16	20,0	-	-
17	20,0	25,0	20,0
18	20,0	-	-
19	30,0	15,0	20,0
20	20,0	20,0	20,0
N	20	15	14
Média	21,8	23,3	25,0
Mediana	20,0	20,0	20,0
DP	9,9	9,4	10,6
Teste de Wilcoxon		p=0,625	p=0,586

4.2.3 Alentecimento da Atividade de Fundo

No pré-TH 9 pacientes (45,0%) tiveram algum grau de alentecimento no EEG; destes, 4 casos (44,4%) apresentavam alentecimento constituído por atividade teta, presente em menos de 50% do registro eletrencefalográfico (IIA); em 4 casos (44,4%) o alentecimento foi devido a ondas na frequência delta, presente em menos de 50% do registro (IIIA); um paciente (11,1%) teve alentecimento constituído por de atividade delta projetada em mais de 75% do seu registro eletrencefalográfico (IIIC). Dentre os 15 pacientes submetidos à avaliação com 30 dias pós-TH, 3 casos (20%) tiveram EEG com alentecimento. Destes, em 1 caso (33,0%) o alentecimento foi constituído por surtos de atividade teta, presente em menos de 50% do registro eletrencefalográfico (IIA); 1 caso (33,0%) apresentou alentecimento constituído por surtos de atividade delta, em menos de 50% do EEG (IIIA) e 1 caso (33,0%) apresentou alentecimento constituído por ondas na frequência delta, encontradas em 50 a 75% do registro (IIIB).

Com 90 dias de pós-TH, o EEG foi realizado em 14 pacientes, 2 (14%) destes apresentavam EEG com alteração, 1 paciente apresentou paroxismo epileptiforme e 1 paciente teve alentecimento constituído por ondas na frequência delta que se projetavam em menos de 50% do registro, alentecimento IIIA (tabela 8).

Todos os pacientes que apresentavam alentecimento no EEG do pré-TH e realizaram EEG com 30 e/ou, 90 dias pós-TH obtiveram melhora no seguimento ($p < 0,0001^*$). Cinco pacientes com alentecimento no EEG constituído por ondas na frequência teta que se projetavam em menos de 50% do registro (IIA) evoluíram com óbito antes de completar 30 dias de pós-TH. Os pacientes 3 e 15 não apresentavam mais alentecimento nos EEGs realizados com 30 dias pós-TH, os pacientes 4 e 7 tiveram EEGs normais apenas no exame de seguimento de 3 meses pós-TH. O paciente 20 continuou apresentando alentecimento devido a ondas na frequência delta durante todo seguimento, demonstrando apenas discreta melhora (tabela 8).

TABELA 8 – EVOLUÇÃO DO ALENTECIMENTO DA ATIVIDADE DE FUNDO

PACIENTES	PRÉ-TH	30 DIAS PÓS-TH	90 DIAS PÓS-TH
1	Ausente	Ausente	Ausente
2	< 50% teta	-	-
3	< 50% teta	Ausente	Ausente
4	< 50% teta	< 50% teta	Ausente
5	Ausente	Ausente	Ausente
6	Ausente	Ausente	Ausente
7	< 50% delta	< 50% delta	Ausente
8	Ausente	-	-
9	Ausente	Ausente	
10	Ausente	Ausente	Ausente
11	Ausente	Ausente	Ausente
12	Ausente	Ausente	Ausente
13	Ausente	Ausente	Ausente
14	< 50% teta	-	-
15	< 50% delta	Ausente	Ausente
16	< 50% delta	-	-
17	Ausente	Ausente	Ausente
18	< 50% delta	-	-
19	Ausente	Ausente	Ausente
20	> 75% delta	50 a 75% delta	< 50% delta
N	20	15	14
% alterados	45,0	20,0	7,1
<div> <div>< 50% teta = IIA</div> <div>< 50% delta = IIIA</div> <div>50 a 75% delta = IIIB</div> <div>> 75% delta = IIIC</div> </div>			
Teste de Comparação entre duas proporções		p=0,029*	p<0,0001*

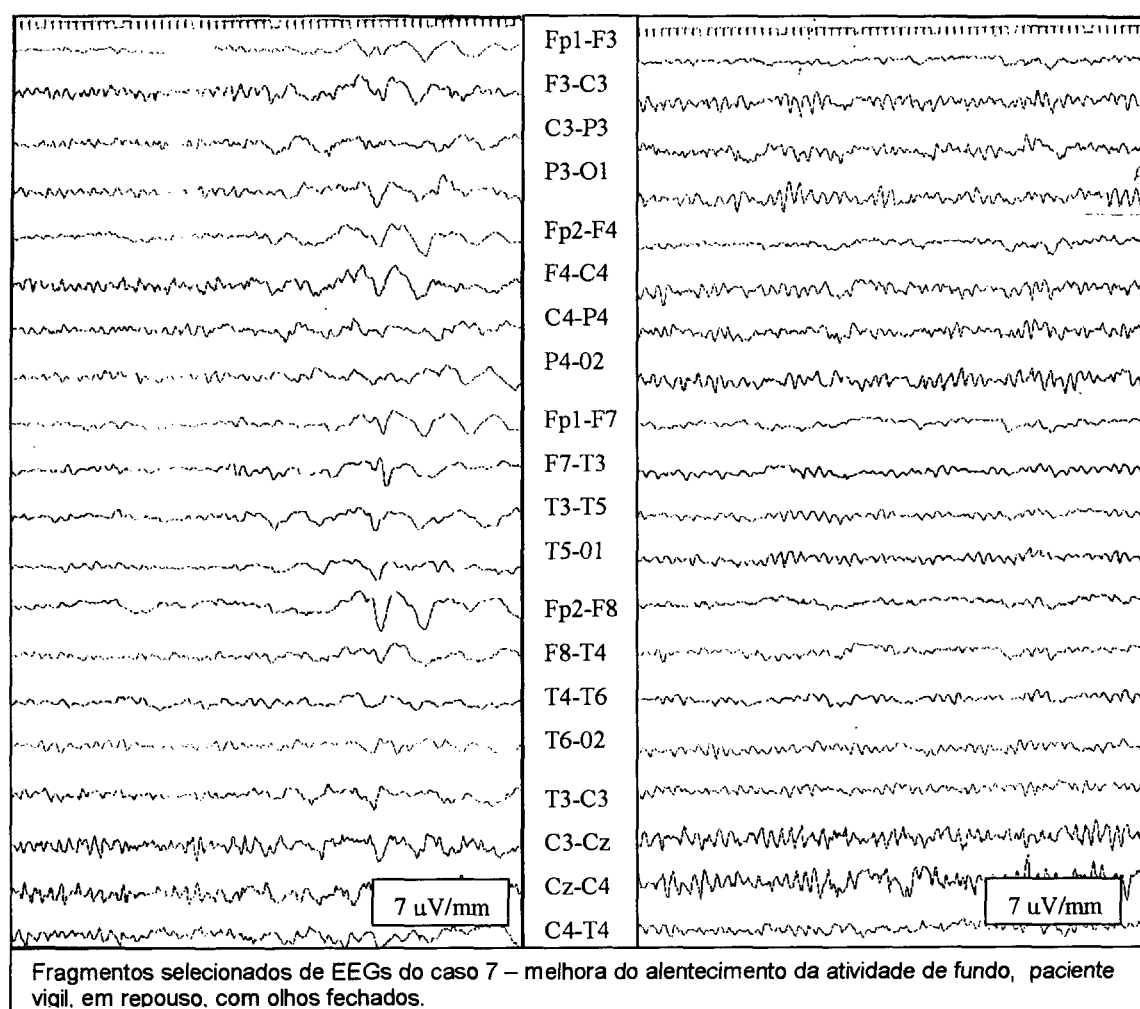
Na avaliação qualitativa do alenteecimento nos EEGs do seguimento a melhora também foi significativa (tabela 9). No grupo controle não foi encontrado alenteecimento.

TABELA 9 – AVALIAÇÃO QUALITATIVA DO ALENTECIMENTO DA ATIVIDADE DE FUNDO

PACIENTES	PRÉ-TH	30 DIAS PÓS-TH	90 DIAS PÓS-TH
1	-	-	-
2	+	Óbito	Óbito
3	+	-	-
4	+	+	-
5	-	-	-
6	-	-	-
7	+	-	-
8	-	óbito	óbito
9	-	-	óbito
10	-	-	-
11	-	-	-
12	-	-	-
13	-	-	-
14	+	óbito	óbito
15	+	-	-
16	+	Óbito	Óbito
17	-	-	-
18	+	óbito	óbito
19	-	-	-
20	+	+	+
N	14	14	14
% alterados			
Nota: (+) teste alterado, (-) teste normal			
Teste Q de Cochran		Q = 6,00	p = 0,498*

A figura 2 ilustra a melhora observada com relação ao alenteçamento da atividade de fundo nos EEGs do paciente 7, quando se comparam respectivamente, o EEG realizado no pré-TH e o EEG realizado com 90 dias de pós-TH.

FIGURA 2 – EVOLUÇÃO DO ALENTECIMENTO



4.2.4 Ondas Trifásicas

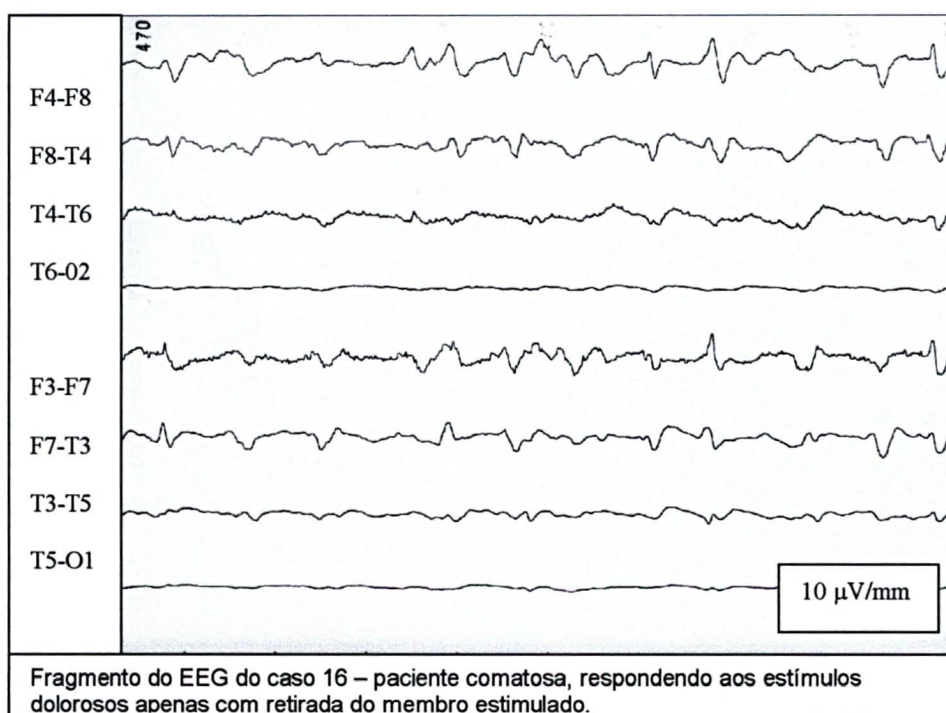
Ondas trifásicas foram encontradas em 3 pacientes, em todos com predomínio anterior. O paciente 20 apresentava ondas trifásicas no EEG realizado no período do pré-TH; nos pacientes 7 e 16 ondas trifásicas foram observadas nos exames eletrencefalográficos realizados no pós-TH recente.

O paciente 7 apresentou ondas trifásicas no exame eletrencefalográfico realizado no segundo dia após o transplante hepático, as quais não se repetiram nos cinco exames eletrencefalográficos posteriores. Foi no período de realização deste exame que o paciente apresentou os maiores índices de aminotransferases, com AST de 227 U/L e ALT de 334 U/L; o TAP era maior que 100 segundos.

O paciente 16 apresentou ondas trifásicas (figura 3) nos exames eletrencefalográficos realizados no segundo e terceiro dias após o TH, quando apresentava altos níveis de aminotransferases, com AST variando de 973 a 3.498 U/L e ALT variando de 1.256 a 1.928 U/L. A bilirrubina total atingiu 23,82 mg/dl neste período. A paciente evoluiu para óbito no quarto dia. O caso 20 apresentou ondas trifásicas no exame eletrencefalográfico realizado no período do pré-TH imediato e também tinha elevados índices de aminotransferases (Anexo 4).

Ondas trifásicas não foram observadas no grupo controle.

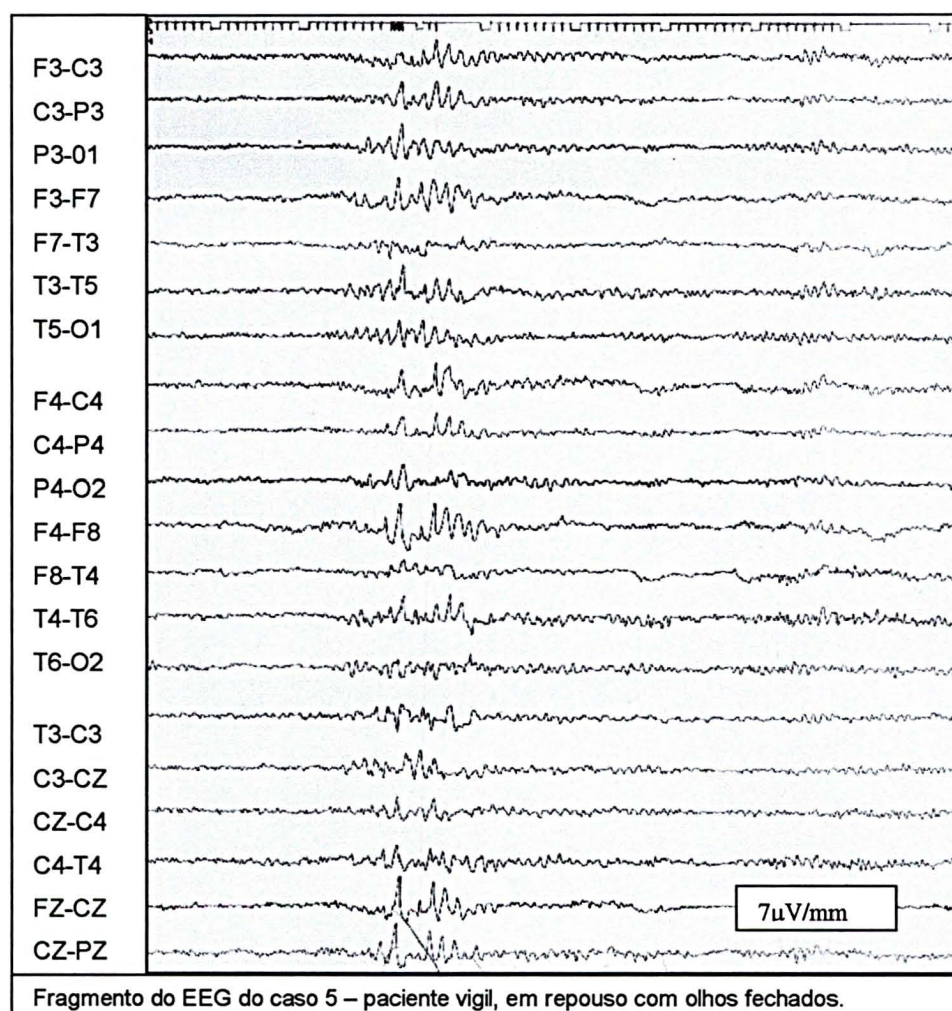
FIGURA 3 – ONDAS TRIFÁSICAS



4.2.5 Outras Anormalidades

O paciente 5 apresentou durante o estudo eletrencefalográfico com 30 e 90 dias do período pós-TH, no seu registro em repouso, alguns surtos constituídos por ondas na frequência teta de elevada amplitude, apiculadas, entremeadas por pontas-onda irregular, com projeção difusa, e duração de até 3 segundos. Não teve história de crise convulsiva. Seu nível sérico de ciclosporina no exame realizado com 30 dias foi de 518,15 ng/dl, e com 90 dias de 208, 10 ng/dl (figura 4).

FIGURA 4 – ATIVIDADE EPILEPTIFORME



4.2.6 Métodos de Ativação

A hiperventilação voluntária (HV) foi realizada no pré-TH em 16 pacientes, os pacientes 15 e 19 não a realizaram devido a importante dor abdominal, e os pacientes 18 e 20, por não terem condições clínicas para colaborar. Com 30 dias pós-TH, dos 15 pacientes que foram submetidos ao EEG, 5 pacientes colaboraram com a realização da HV, 9 pacientes referiram dor abdominal e 1 paciente (caso 20) não apresentava condições clínicas para colaborar. Com 90 dias de pós-TH, 14 pacientes completaram a investigação, apenas 2 pacientes referiram dor abdominal que impediu a realização da HV e o paciente 20 continuava sem condições clínicas para colaborar. A HV não precipitou o aparecimento de anormalidades focais ou epileptiformes em nenhum paciente do grupo de estudo ou do grupo controle.

A foto-estimulação intermitente (FEI) foi realizada em 9 pacientes no pré-TH e promoveu resposta específica de seguimento em 5 pacientes; 11 pacientes não realizaram a FEI porque haviam sido submetidos ao exame eletrencefalográfico na clínica de transplante hepático. Com 30 dias de pós-TH, a FEI foi realizada em 14 dos 15 exames realizados nesse período; um paciente foi submetido ao exame eletrencefalográfico na unidade de transplante hepático devido a suas condições clínicas, não sendo possível a realização da FEI. A FEI promoveu resposta específica de seguimento em 7 pacientes. Dos 14 pacientes que realizaram a avaliação após 90 dias do TH, todos foram submetidos a FEI e 8 pacientes tiveram resposta específica de seguimento presente em algumas das frequências testadas. A FEI não promoveu respostas anormais em nenhum destes pacientes ou nos casos do grupo controle.

4.2.7 Sono Espontâneo

O sono não foi induzido porque os pacientes poderiam apresentar problemas na metabolização hepática do hidrato de cloral, assim apenas aqueles que dormiram espontaneamente tiveram seu sono analisado. No pré-TH, 2 pacientes tiveram sono nas fases I e II do sono não REM, e 4 pacientes evoluíram até a fase I do sono não REM. Com 30 dias pós-TH, 6 pacientes apresentaram sono nas fases I e II, e 3 pacientes sono na fase I. Aos 90 dias pós-TH, dos 14 pacientes estudados 8 tiveram sono nas fases I e II, e 2 pacientes sono na fase I. No registro em sono não foram observadas anormalidades focais ou epileptiformes. No grupo controle, o sono espontâneo não promoveu a ocorrência de anormalidades.

4.3 ANÁLISE DOS PARÂMETROS DO EEG NOS GRUPOS COM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA CLÍNICA, ENCEFALOPATIA HEPÁTICA SUBCLÍNICA, SEM ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

Os pacientes com insuficiência hepática foram divididos em três diferentes grupos, de acordo com a presença de EH clínica (3 pacientes), subclínica (12 pacientes) e a ausência desta (3 pacientes). Dois pacientes (pacientes 1 e 10) não puderam ser incluídos nesta divisão por não terem sido submetidos a TNPS na avaliação no pré-TH.

4.3.1 Ritmo de Base Posterior

4.3.1.1 Grupo com EH subclínica

Constituído por 12 pacientes (66,6 %). No pré-TH a FRBP foi de $9,0 \pm 1,3$ Hz (variando de 6,5 a 10,5 Hz). Na avaliação com 30 dias pós-TH, a FRBP foi de $9,8 \pm 1,2$ Hz (variando de 7,5 a 10,5 Hz). Na avaliação com 90 dias pós-TH, a FRBP encontrada foi de $9,8 \pm 1,1$ Hz, variando de 8 a 10,0 Hz, (tabela 10).

TABELA 10 – EVOLUÇÃO DA FRBP (HZ) EM PACIENTES COM EH SUBCLÍNICA

PACIENTES	PRÉ-TH	30 PÓS-TH	90 PÓS-TH
2	9,0	Óbito	Óbito
3	8,0	9,5	9,5
4	7,0	9,0	9,5
6	10,0	9,5	9,5
7	6,5	7,5	8,0
9	9,5	11,5	Óbito
12	9,5	11,0	11,5
13	9,5	10,5	11,0
15	8,5	8,5	8,5
16	10,5	Óbito	Óbito
17	10,5	10,5	10,5
19	9,5	10,5	10,0
N	12	10	9
Média	9,0	9,8	9,8
DP	1,3	1,2	1,1
Mediana	9,5	10,0	9,5

4.3.1.2 Grupo com EH clínica

EH clínica foi encontrada nos casos 14, 18 e 20. Na análise da FRBP foi encontrada no pré-TH uma FRBP de $5,7 \pm 0,8$ Hz (respectivamente, 6,5; 5,5 e 5,0). Os pacientes 14 e 18 evoluíram com óbito no pós-TH imediato ou recente. Na avaliação com 30 dias pós-TH, a FRBP foi de 6,0 Hz (paciente 20). E na avaliação após 90 dias do TH, obteve-se uma FRBP de 6,0 Hz.

4.3.1.3 Grupo sem EH

Os pacientes 5, 8 e 11 não apresentaram EH no período pré-TH, a média da FRBP neste período foi de $10,8 \pm 1,9$ Hz (respectivamente, 13,0; 9,5 e 10,0). Na avaliação com 30 dias pós-TH, os pacientes 5 e 11 foram avaliados, a média da FRBP foi de $11,8 \pm 1,8$ Hz (respectivamente, 13,0 e 10,5). E na avaliação após 90 dias do TH, encontrou-se uma média da FRBP de $11,8 \pm 1,8$ Hz (respectivamente, 13,0 e 10,5).

4.3.2 Alentecimento da Atividade de Fundo

4.3.2.1 Grupo com EH subclínica

Dos 12 pacientes com EH subclínica, 6 pacientes (50,0%) apresentavam algum grau de alentecimento no EEG do período pré-TH. Três casos (50,0%)

tiveram seus exames graduados com menos de 50% de atividade teta (IIA) e 3 casos (50%) com menos de 50% de atividade na frequência delta (IIIA). Seis pacientes não apresentavam alentecimento no EEG e puderam ser classificados como portadores de EH subclínica por meio dos TNPS.

Na avaliação com 30 dias pós-TH, 10 casos foram avaliados. Oitos casos tiveram EEG normais. O paciente 4 apresentou alentecimento constituído por atividade teta presente em menos de 50% do registro EEG (IIA), mantendo o mesmo padrão do EEG no pré-TH. O caso 7 também manteve o mesmo padrão de alentecimento do período pré-TH (IIIA). Com 90 dias de pós-TH nenhum paciente neste grupo apresentou alentecimento no exame eletrencefalográfico (tabela 11).

TABELA 11 – EVOLUÇÃO DO ALENTECIMENTO DA ATIVIDADE DE FUNDO NOS PACIENTES COM EH SUBCLÍNICA

PACIENTES	PRÉ-TH	30 DIAS PÓS-TH	90 DIAS PÓS-TH
2	< 50% teta	Óbito	Óbito
3	< 50% teta	Ausente	Ausente
4	< 50% teta	< 50% teta	Ausente
6	Ausente	Ausente	Ausente
7	< 50% delta	< 50% delta	Ausente
9	Ausente	Ausente	Ausente
12	Ausente	Ausente	Ausente
13	Ausente	Ausente	Ausente
15	< 50% delta	Ausente	Ausente
16	< 50% delta	Óbito	Óbito
17	Ausente	Ausente	Ausente
19	Ausente	Ausente	Ausente
N	12	10	10
% alterados	50,0	20,0	0,0

Nota: < 50% teta = IIA < 50% delta = IIIA 50 a 75% delta= IIIB > 75% delta = IIIC

4.3.2.2 Grupo com EH clínica

Dos 3 pacientes com EH clínica (pacientes 14, 18 e 20), todos (100%) apresentavam algum grau de alentecimento no EEG do período pré-TH, o caso 14 (33,3%) apresentou alentecimento formado por ondas na frequência teta projetadas em menos de 50% do traçado eletrencefalográfico (IIA). O caso 18 (33,3%) com alentecimento constituído por ondas na frequência delta projetadas em menos de 50% do registro EEG (IIIA) e 1 caso (33,3%) com alentecimento também formado por ondas na frequência delta em mais de 75% do traçado (IIIC).

Na avaliação com 30 dias pós-TH, apenas um caso foi avaliado (paciente 20), visto que os outros dois evoluíram com óbito no pós-TH imediato. Este paciente apresentou discreta melhora do alentecimento, sendo classificado como IIIB, ondas na frequência delta em 50 a 75% do EEG. Com 90 dias de pós-TH, o alentecimento passou a ser IIIA, ondas delta em menos de 50% do registro eletrencefalográfico.

4.3.2.3 Grupo sem EH

Não foi observado alentecimento no EEG de nenhum paciente neste grupo em todos os períodos estudados (pacientes 5, 8 e 11).

4.3.3 Amplitude do Ritmo de Base Posterior

4.3.3.1 Grupo com EH subclínica

Na avaliação do pré-TH a média da amplitude foi de $22,1 \pm 10,1 \mu\text{V/mm}$ (variando de 10,0 a 40,0 $\mu\text{V/mm}$), mediana 20,0 $\mu\text{V/mm}$; com 30 dias pós-TH a média foi de $25,5 \pm 10,7 \mu\text{V/mm}$ (variando de 10,0 a 40,0 $\mu\text{V/mm}$), mediana 25,0

$\mu\text{V/mm}$. Aos 90 dias após o TH, a amplitude média encontrada foi de $25,6 \pm 12,9$ $\mu\text{V/mm}$ (variando de 10,0 a 50,0 $\mu\text{V/mm}$), mediana 20,0 $\mu\text{V/mm}$ (tabela 12).

TABELA 12 – EVOLUÇÃO DA AMPLITUDE ($\mu\text{V/mm}$) DOS PACIENTES COM EH SUBCLÍNICA

PACIENTES	PRÉ-TH ($\mu\text{V/mm}$)	30 PÓS-TH ($\mu\text{V/mm}$)	90 PÓS-TH ($\mu\text{V/mm}$)
2	20,0	Óbito	Óbito
3	40,0	35,0	30,0
4	25,0	40,0	50,0
6	40,0	25,0	10,0
7	15,0	15,0	35,0
9	10,0	20,0	Óbito
12	20,0	30,0	15,0
13	10,0	10,0	15,0
15	15,0	40,0	35,0
16	20,0	Óbito	Óbito
17	20,0	25,0	20,0
19	30,0	15,0	20,0
N	12	10	9
Média	22,1	25,5	25,6
DP	10,1	10,7	12,9
Mediana	20,0	25,0	20,0

4.3.3.2 Grupo com EH clínica

Na avaliação do pré-TH a média de amplitude analisando-se o EEG dos pacientes 14,0, 18,0 e 20,0 foi de $21,7 \pm 2,9$ $\mu\text{V/mm}$ (respectivamente, 30,0; 20,0 e

20,0). Com 30 e 90 dias de pós-TH, o EEG do paciente 20 apresentava amplitude de 20,0 $\mu\text{V}/\text{mm}$. Os casos 14 e 18 evoluíram para óbito no pós-TH imediato ou recente.

4.3.3.3 Grupo sem EH

No pré-TH não foi encontrada EH nos pacientes 5, 8 e 11. Obteve-se uma média de amplitude de $25,0 \pm 13,2 \mu\text{V}/\text{mm}$ (respectivamente, 40,0, 20,0 e 15,0), mediana de 20,0 $\mu\text{V}/\text{mm}$; com 30 dias pós-TH foram avaliados os pacientes 5 e 11, a média foi de $17,5 \pm 3,5 \mu\text{V}/\text{mm}$ (respectivamente, 20,0 e 15,0). Aos 90 dias após o TH, a média da amplitude encontrada foi de $20,0 \pm 0,0 \mu\text{V}/\text{mm}$.

4.4 AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DOS PARÂMETROS DO EEG NO DIAGNÓSTICO DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA (CLÍNICA E SUBCLÍNICA)

4.4.1 Ritmo de Base Posterior

Cinco pacientes apresentavam FRBP anormal ($< 8 \text{ Hz}$) na avaliação realizada no pré-TH, estes pacientes tinham pelo menos 50% dos TNPS realizados anormais. Dez pacientes que apresentavam FRBP normal tinham anormalidades nos TNPS. Nenhum paciente apresentou isoladamente alteração na FRBP. A sensibilidade (S) da FRBP no diagnóstico de EH foi de 33,3%, a especificidade (E)

foi de 100,0%, o valor preditivo positivo (VPP) foi de 100,0% e o valor preditivo negativo (VPN) foi de 23,0%. Em 5 pacientes (27,7%) houve alteração tanto nos TNPS como na FRBP (tabela 13).

TABELA 13 – AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DA FRBP NO DIAGNÓSTICO DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

		EH		TOTAL
		Presente	Ausente	
FRBP	+	5	0	5
	-	10	3	13
TOTAL		15	3	18

(+) teste alterado

(-) teste normal

Sensibilidade = 33,3%

Especificidade = 100,0%

VPP = 100,0%

VPN = 23,0%

Eficiência = 44,0%

Índice de Youden = 0,33

4.4.2 Alentecimento da Atividade de Fundo

Seis pacientes com alterações em mais de 50% dos TNPS não apresentaram alentecimento no EEG. A sensibilidade da presença de alentecimento no diagnóstico de EH é de 60,0%, com especificidade de 100,0%, VPP de 100,0% e VPN de 33,3% (tabela 14).

TABELA 14 – AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DO ALENTECIMENTO DA ATIVIDADE DE FUNDO NO DIAGNÓSTICO DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

		EH		TOTAL
		Presente	Ausente	
ALENTECIMENTO	+	9	0	9
	-	6	3	9
TOTAL		15	3	18
(+) teste alterado		(-) teste normal		
Sensibilidade = 60,0%		Especificidade = 100,0%	VPP = 100,0%	VPN = 33,3%
Eficiência = 66,0%		Índice de Youden = 0,6		

4.4.3 Ondas Trifásicas

Ondas trifásicas foram encontradas no EEG de 3 pacientes, dois destes pacientes não realizaram os TNPS devido ao comprometimento clínico, e o último paciente apresentou todos os TNPS anormais. A sensibilidade das ondas trifásicas no diagnóstico de EH foi de 20,0%, com especificidade de 100,0%, VPP de 100,0% e VPN de 20,0% (tabela 15).

TABELA 15 – AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DA PRESENÇA DE ONDAS TRIFÁSICAS NO DIAGNÓSTICO DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

		EH		TOTAL
		Presente	Ausente	
ONDAS TRIFÁSICAS	+	3	0	3
	-	12	3	15
TOTAL		15	3	18
(+) teste alterado		(-) teste normal		
Sensibilidade = 20,0%		Especificidade = 100,0%	VPP = 100,0%	VPN = 20,0%
Eficiência = 33,0%		Índice de Youden = 0,2		

4.5 AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DOS PARÂMETROS DO EEG COMO FATORES DE AVALIAÇÃO DA MELHORA DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA COM 30 DIAS PÓS-TH

Para esta avaliação pode-se incluir 11 pacientes, os quais realizaram avaliação com TNPS no período do pré-TH e com 30 dias pós-TH.

4.5.1 Avaliação da Frequência do Ritmo de Base Posterior

Os pacientes 4 e 7 passaram a apresentar valores normais para a FRBP no EEG realizado com 30 dias de pós-operatório. Estes dois pacientes também tiveram melhora nos índices dos TNPS. A sensibilidade da FRBP na avaliação da melhora da EH foi de 40,0%, com 100,0% de especificidade. O VPP foi de 100,0% e o VPN de 66,0% (tabela 16).

TABELA 16 – AVALIAÇÃO DA MELHORA DA FRBP APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO

		EH		TOTAL
		Com melhora	Sem melhora	
FRBP	Com melhora	1	0	1
	Sem melhora	4	6	10
TOTAL		5	6	11
Sensibilidade = 20,0%		Especificidade = 100,0%		VPP= 100,0%
Eficiência = 63,0%		Índice de Youden = 0,2		VPN = 60,0%

4.5.2 Avaliação do Alentecimento da Atividade de Fundo

O paciente 3 apresentou melhora do alentecimento sem mostrar melhora nos índices dos TNPS. O paciente 15 tinha alentecimento importante no EEG do pré-TH, no EEG com 30 dias pós-TH não apresentava mais alentecimento e também obteve ganho nos valores dos TNPS. O alentecimento teve uma sensibilidade de 20,0% na avaliação da ocorrência de melhora na EH com 30 dias, uma especificidade de 83,0%, um VPP de 50,0% e um VPN de 55,0% (tabela 17).

TABELA 17 – AVALIAÇÃO DA MELHORA DO ALENTECIMENTO DA ATIVIDADE DE FUNDO APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO

		EH		TOTAL
		Com melhora	Sem melhora	
ALENTECIMENTO	Com melhora	1	1	2
	Sem melhora	4	5	9
TOTAL		5	6	11
Sensibilidade = 20,0%		Especificidade = 83,0%		VPP = 50,0%
Eficiência = 54,0%		Índice de Youden = 0,03		VPN= 55,0%

4.5.3 Avaliação da Ocorrência de Ondas Trifásicas

O paciente 7 apresentou desaparecimento das ondas trifásicas no EEG realizado com 30 dias pós-TH. A sensibilidade do desaparecimento das ondas

trifásicas para a melhora da EH foi de 20,0%, com uma especificidade de 100,0%, um VPP de 100,0% e um VPN de 60,0% (tabela 18).

TABELA 18– AVALIAÇÃO DO DESAPARECIMENTO DE ONDAS TRIFÁSICAS APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO

		EH		TOTAL
		Com melhora	Sem melhora	
ONDAS TRIFÁSICAS	Com melhora	1	0	1
	Sem melhora	4	6	10
TOTAL		5	6	11
Sensibilidade = 20,0%		Especificidade = 100,0%		VPP = 100,0%
Eficiência = 54,0%		Índice de Youden = 0,2		VPN = 60,0%

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Nesta casuística, cirrose de etiologia alcoólica constituiu-se na mais freqüente indicação para o TH, correspondendo a 25% dos casos. Seguida por cirrose de etiologia viral, 20% dos casos evoluíram com cirrose hepática devido à infecção pelo vírus da hepatite B e 15% devido ao vírus C. Cirrose de etiologia alcoólica tem se tornado em alguns serviços a mais comum indicação para TH, geralmente exige-se um tempo de sobriedade não menor do que seis meses (DIMARTINI et al., 1998).

No pós-TH as alterações neurológicas são causa freqüente de morbidade e mortalidade, podendo ser dos mais diferentes tipos, como neuropatias periféricas, desordens do movimento, doença cerebrovascular, cefaléia, miopatia e crises convulsivas (PUJOL et al., 1994; VECINO et al., 2000). Em um estudo com 463 pacientes, a EH foi a complicação neurológica mais comum, esta ocorreu por diferentes causas como disfunção primária do enxerto, rejeição e sepse (BRONSTER et al., 2000).

Estudos utilizando TNPS e EEG têm mostrado que disfunção cognitiva (encefalopatia hepática leve ou subclínica) é comum em pacientes portadores de cirrose hepática com função mental aparentemente normal na graduação clínica. A EH subclínica pode ser diagnosticada com o achado de pelo menos dois testes neuropsicológicos anormais ou alentecimento anormal no EEG (QUERO et al., 1996; DAS et al., 2001). Alguns autores são contra a utilização do termo subclínica, porque um síndrome que interfere na atividade de vida diária, que deixa a pessoa insegura para dirigir um automóvel e é caracterizado por déficits definíveis com testes neuropsicológicos objetivos, além de responder a tratamento, não poderia ser visto como síndrome subclínica (LOCKWOOD, 1998).

Nesta casuística a EH subclínica foi encontrada em 60% (12 casos) da população, três casos não seriam diagnosticados sem o uso dos TNPS. A EH

subclínica reportada na literatura alcança desde 10 a 85% dos casos, dependendo dos testes usados e da população testada (WEISSENBORN et al., 1990; QUERO et al., 1996; OPPONG et al., 1997). Pacientes em estádios precoces de HE são freqüentemente julgados hígidos nos esquemas diagnósticos clínicos, enquanto significantes anormalidades podem ser detectadas por TNPS, especialmente porque nesta as funções primariamente comprometidas são memória espacial e verbal, e habilidade psicomotora, as quais não são facilmente detectadas no exame neurológico (REHNSSTRÖM et al., 1977). No entanto, os resultados não são específicos para EH e podem refletir outras doenças como quadros demenciais. Além disso, os TNPS são afetados pela idade e pelos efeitos educacionais, o que implica o uso de fatores de correção. São testes complexos que demandam tempo para sua realização e necessitam de uma pessoa especificamente treinada (REHNSSTRÖM et al., 1977; HUDA et al., 1998).

Relatos de disfunção cerebral em alguns pacientes que não tinham evidência de EH no exame neurológico começaram a surgir há cerca de duas décadas. Anormalidades no EEG não suspeitadas e consistentes com EH ocorreram em 33,0% dos pacientes e *performance* anormal no teste de trilhas B em 60,0%, de 30 pacientes com comunicação portocava (RIKKERS et al., 1978). Nesta casuística 55,0% dos pacientes apresentaram EEG anormais e 73,3% dos 15 pacientes submetidos à avaliação neuropsicológica tiveram pelo menos 50,0% dos TNPS alterados. Entre os pacientes portadores de EH subclínica, 66,0% apresentaram alteração no EEG.

CONN (1977) sugeriu o uso do teste de trilhas como o único teste para quantificar EH. Os pacientes com EH mostraram um significativo prejuízo nas tarefas motoras e frontais em relação a uma memória relativamente preservada, mesmo os pacientes com grau I de EH apresentavam marcadas anormalidades nos TNPS. O que demonstra que uma avaliação clínica isolada não fornece uma adequada

análise do grau de prejuízo na habilidade motora e nas funções cognitivas mediadas pelo lobo frontal nos pacientes portadores de HE.

Performances lentas no teste de trilhas, em qualquer idade, em ambas as fases denotam um dano cerebral, mas não definem se o problema é de alentecimento motor, incoordenação, dificuldades na percepção visual, baixa motivação ou confusão de conceitos. O teste de trilhas é muito sensível para evidenciar um declínio cognitivo progressivo (WEISSENBORN et al., 1990).

Os testes neuropsicológicos utilizados neste estudo foram selecionados principalmente pela facilidade de aplicação na situação de pré-TH à beira do leito e por serem exames breves e sensíveis para detectar alterações de atenção, memória e raciocínio. O teste de trilhas B foi anormal em 66,7% dos casos, tendo o mesmo índice de anormalidade do teste de fluência verbal. Os demais testes apresentaram menores índices de alteração.

Não se encontrou no presente estudo melhora significativa nos TNPS, o que se deve provavelmente ao pequeno tempo de seguimento. No trabalho de HUDA et al. (1998), 17 pacientes portadores de insuficiência hepática foram avaliados com TNPS e aqueles que foram submetidos a transplante hepático (9 pacientes) foram novamente avaliados com 30 e 60 dias de pós-operatório sem que fossem encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os escores. Os autores concluíram que talvez fosse um período curto de tempo para que o cérebro voltasse ao normal. OPPONG et al. (1997) avaliaram oito pacientes com TNPS em algum tempo no pré-TH e aos 5 meses de pós-TH, encontraram uma melhora estatisticamente significativa nos índices dos testes. Todos os pacientes, incluindo 3 com doença hepática alcoólica, mostraram melhora na *performance* psicométrica, o que sugere que mesmo pacientes portadores de cirrose com escore de TNPS dentro da normalidade podem ter *performance* abaixo de sua real capacidade como resultado da disfunção hepática.

Poucos estudos descrevem os achados eletrencefalográficos em pacientes submetidos a TH, o que na maioria dos casos acompanha o relato de alguma complicação neurológica clínica (PUJOL et al., 1994; BRONSTER et al., 2000; VECINO et al., 2000).

O eletrencefalograma é um exame útil na avaliação da severidade da encefalopatia hepática (BICKFORD; BUTT, 1955). Na EH leve, o EEG geralmente evidencia um alentecimento do ritmo alfa; com a evolução do quadro de EH, registra-se no EEG aumento gradual da quantidade de atividade teta. No coma hepático profundo observam-se no EEG ondas lentas na frequência delta de elevada amplitude e ondas trifásicas. Concomitantemente à piora do quadro clínico o estudo eletrencefalográfico progride para um registro constituído por ondas lentas com amplitudes mais baixas e períodos de atenuação de voltagem, e no estágio final tem-se um registro isoeletrico (AGGARWAL et al., 1991).

VAN DER RIJT et al. (1984) propuseram um método para graduar EH, de acordo com as alterações encontradas no EEG. Consideravam como grau 0 aqueles com FRBP maior ou igual a 6,4 HZ e quantidade de ondas teta menor que 35%; como grau 1, aqueles com quantidade de ondas na frequência teta maior que 35%; como grau 2, pacientes com frequência média do ritmo de base posterior menor ou igual a 6,4 Hz e quantidade de ondas na frequência delta menor que 70%; grau 3-4, com FRBP menor que 6,4 Hz e quantidade de ondas na frequência delta maior ou igual a 70% (VAN DER RIJT; SCHALM, 1985). Esta classificação foi modificada, neste estudo, por conveniência dos pesquisadores, em função de se obter uma escala para análise exclusivamente visual dos parâmetros do EEG, uma vez que a avaliação quantitativa pura (análise espectral) não era possível de ser realizada no serviço. WEISSENBORN et al. (1990), analisando os dados da análise visual e computadorizada do EEG em seu estudo, não encontraram diferenças significativas entre os valores obtidos nas duas diferentes formas de avaliação do registro eletrencefalográfico.

Observou-se melhora dos índices do ritmo alfa em 11 pacientes (73,3%), houve aumento na FRBP após o TH mesmo em pacientes que apresentavam valores no pré-TH considerados normais, achado já publicado por outros autores (WEISSENBORN et al., 1990; EPSTEIN et al., 1992). Na avaliação de forma qualitativa da diminuição da FRBP não houve diferenças significativas, provavelmente devido ao tamanho da amostra. Apesar do significativo aumento nos índices da FRBP nos pacientes do grupo de estudo com 90 dias de pós-TH, estes valores são inferiores aos valores obtidos no grupo controle. O que pode ser devido ao fato de o seguimento ser pequeno ou ainda pacientes submetidos por longos períodos a um regime de insuficiência hepática, apesar de apresentarem valores normais de FRBP no EEG, não chegam a alcançar os valores esperados para a população adulta normal mesmo após a normalização da função hepática no pós-TH. Os pacientes foram divididos em grupos, numa tentativa de analisar a diferença na evolução eletrencefalográfica dos pacientes com EH clínica, EH subclínica e sem EH; no entanto, devido ao pequeno tamanho da amostra esta análise não foi possível. No grupo com EH subclínica 70% dos casos apresentaram melhora nos índices da FRBP, valor semelhante ao do grupo de estudo total.

A análise da FRBP, com valores inferiores a 8 Hz, como teste para o diagnóstico da EH apresentou alta especificidade, cálculo que caracteriza a incidência de resultados verdadeiros negativos obtidos naqueles sabidamente livres da doença; valor preditivo positivo (VPP) elevado, o que se deve provavelmente ao pequeno tamanho da amostra, o VPP é definido como a percentagem de resultados positivos que são verdadeiramente positivos quando o teste é aplicado a uma população que contenha tanto pessoas doentes quanto saudáveis e está relacionado com a prevalência; sensibilidade baixa, termo que é usado para caracterizar a incidência de resultados verdadeiros positivos obtidos quando um teste é aplicado a pacientes que sabidamente têm a doença. O índice de Youden, que é um indicador que não está relacionado com a prevalência, teve um valor

próximo a zero o que indica que é grande a chance de o resultado do teste ser devido ao acaso. A eficiência, que representa a percentagem de todos os resultados que é verdadeira, foi baixa (GALEN; GAMBINO, 1975). Na utilização da FRBP para avaliação da melhora da EH no pós-TH foram encontrados altos valores de especificidade e de VPP; uma eficiência de 63%; e valores baixos para o VPN, o índice de Youden e para a sensibilidade.

Houve melhora significativa no alentecimento do registro eletrencefalográfico em todos os pacientes com 90 dias de seguimento pós-operatório, dos 9 pacientes com alentecimento no pré-TH no EEG, apenas o paciente 20 persistiu apresentando alentecimento no seu EEG de 90 dias pós-operatório. Entre os pacientes com EH subclínica, todos os pacientes apresentavam EEGs normais com 90 dias de pós-TH; no grupo com EH clínica o único paciente que foi avaliado com 90 dias de pós-TH ainda mostrava um grau importante de alentecimento apesar de ter apresentado melhora em relação ao EEG do pré-TH. Não foi possível a análise entre os diferentes grupos pelo tamanho da amostra. No trabalho de OPPONG et al. (1997) não houve mudanças significantes em relação à distribuição das frequências no pós-TH. Entre os parâmetros do EEG estudados quanto à acurácia no diagnóstico da EH, o alentecimento foi o que apresentou a maior sensibilidade, com uma especificidade de 100%. O VPP também foi muito bom, no entanto como a população é muito pequena não pode ser considerado inequivocamente. Na análise da melhora do alentecimento com 30 dias de pós-TH, o alentecimento da atividade de fundo mostrou baixos valores para todos os cálculos, provavelmente devido ao pequeno tempo de seguimento e ao tamanho da amostra.

Ondas trifásicas foram registradas em três casos, sempre sobrepostas a uma atividade de fundo lenta. Ondas trifásicas constituem-se em um achado pouco freqüente, traduzem, em geral, um grave prognóstico para pacientes com diminuição do nível consciência devido à encefalopatia metabólica, ocorrem concomitantemente a um alentecimento acentuado e difuso da atividade de fundo

(PARSONS-SMITH et al., 1957; FISCH; KLASS, 1988; BAHAMON-DUSSAN; CELESIA; CRIGG-DAMBEREGER, 1989). Para o diagnóstico da EH a sensibilidade e o VPP do achado de ondas trifásicas foram elevados; no entanto, a especificidade, o índice de Youden, o VPN e a eficiência foram baixos. Na avaliação da melhora da EH o desaparecimento das ondas trifásicas também apresentou bons valores para a sensibilidade e VPP; e baixos valores para a especificidade, VPN e índice de Youden, com discreta melhora na eficiência. Não se encontrou trabalho semelhante para a comparação.

Nesta série, um paciente (paciente 20) apresentou EH clínica e movimentos involuntários de face e de membros, semelhantes a mioclonias, que só puderam ser diferenciados de eventos epiléticos pela realização do eletrencefalograma concomitantemente aos abalos e pela observação de que estes desapareciam com o sono. O caso 5, apesar de apresentar paroxismos epileptiformes no EEG realizado com 30 e com 90 dias do período pós-operatório, não apresentou relato de crises convulsivas durante o tempo de realização do estudo. No período de 30 dias pós-TH, este paciente apresentava níveis séricos elevados de ciclosporina; no entanto, com 90 dias pós-TH os níveis séricos se encontravam dentro dos limites estabelecidos como normais.

No estudo de WIJDICKS et al. (1996), a neurotoxicidade pelo FK 506 ou pela ciclosporina era considerada o gatilho para crise convulsiva, se houvesse níveis sanguíneos tóxicos, ou um aumento de pelo menos 100% no nível sanguíneo, ou ainda se dados do exame clínico ou dos estudos de neuroimagem sugerissem esta possibilidade. WSZOLEK et al. (1991) encontraram anormalidades epileptiformes no EEG de 29% de seus pacientes que foram a óbito. Estas anormalidades incluíam ondas agudas e pontas generalizadas e focais, descargas epileptiformes lateralizadas periódicas, crises gráficas focais e crises eletroclínicas focais ou generalizadas (STEG; WSZOLEK, 1996).

O espectro dos sintomas neurológicos do FK506 é similar aos da ciclosporina (EIDELMAN et al., 1991; FUNG, ALESSIANI; ABU-ELMAGD, 1991). MUELLER et al. (1994) estudaram a neurotoxicidade em 121 pacientes que foram submetidos a transplantes hepáticos e receberam randomicamente FK506 ou ciclosporina; observaram uma correlação entre a severidade da neurotoxicidade e a presença de níveis elevados de bilirrubina e uréia. Níveis elevados de bilirrubinas após TH podem refletir pobre função do enxerto, com diminuição do metabolismo e resultante aumento dos metabólicos circulantes da ciclosporina (MUELLER, KLAUS-PETER, WOLF-OTTO, 1994).

Estes achados permitem observar que os parâmetros estudados no eletrencefalograma têm valor tanto no diagnóstico da EH nos pacientes portadores de insuficiência hepática como no seguimento destes pacientes para avaliação da melhora.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

1. A EH subclínica foi diagnosticada em 60,6% e a EH clínica esteve presente em 16,7% desta população.
2. No período do pré-TH o alentecimento da atividade de fundo foi o achado eletrencefalográfico mais freqüente, presente em 45,0% dos pacientes. A FRBP foi anormal em 25,0% dos pacientes. Ondas trifásicas foram raras, encontradas em apenas um paciente. No pós-TH houve melhora significativa tanto do alentecimento da atividade de fundo quanto da FRBP. Ondas trifásicas foram encontradas no EEG realizado no pós-TH recente em dois pacientes (13,3%). Um paciente apresentou paroxismos epileptiformes no EEG.
3. Para o diagnóstico da EH, a avaliação da FRBP, do alentecimento da atividade de fundo e da presença de ondas trifásicas, foi altamente específica e com VPP altos; porém com sensibilidade e VPN baixos. O alentecimento da atividade de fundo foi o parâmetro que alcançou maior sensibilidade. Para a análise da melhora da EH, a avaliação da FRBP, do alentecimento da atividade de fundo e da presença de ondas trifásicas, foi altamente específica e com VPP elevados; porém com pouca sensibilidade e VPN baixos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, R.D.; FOLEY, J.M. The Neurological disorders associated with liver disease. In: _____. **Metabolic and Toxic Diseases of the Nervous System**. Baltimore: Williams and Wilkins, 1953. p. 198-237.

ADAMS, R.D.; VICTOR, M.; ROPPER, A.H. Special Techniques for Neurologic Diagnosis. In: _____. **Principles of Neurology**. 6 ed. New York: McGraw-Hill, 1997. p. 33-38.

American Electroencephalographic Society (AEEGS). Guideline Twelve: Guideline for Long Term Monitoring for Epilepsy. **J. Clin. Neurophysiol.**, New York, v. 11, n. 1, p. 88-110, Jan. 1994.

AGGARWAL, S.; BLOOM, M.; KANG, Y.; KRAMER, D.; MARTIN, M.; DE WOLF A.M. EEG e AVDO2 Monitoring: Adjuncts in the Management of Acute Hepatic Encephalopathy During Liver Transplantation. **Transpl. Proc.**, E. Norwalk, v. 23, n. 3, p. 1992-1993, Jun. 1991.

ALBRECHT, J.; JONES, E.A. Hepatic encephalopathy: molecular mechanisms underlying the clinical syndrome. **J. Neurol. Sci.**, Amsterdam, v. 170, n. 2, p. 138-146, Nov. 1999.

BAHAMON-DUSSAN, J.E.; CELESIA, G.G.; CRIGG-DAMBERGER, M.M. Prognostic significance of EEG Triphasic waves in patients with altered state of consciousness. **J. Clin. Neurophysiol.**, New York, v. 6, p. 313-319, Oct. 1989.

BANSKY, G.; MEIER, P.J.; RIEDERER, E.; WALSER, H.; ZIEGLER, W.H.; SCHMID, M. Effects of the benzodiazepine receptor antagonist flumazenil in hepatic encephalopathy in humans. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 97, n. 7, p. 744-750, Sep. 1989.

BASILE, A.S.; JONES, E.A.; SKOLNICK, P. The pathogenesis and treatment of hepatic encephalopathy: evidence for the involvement of benzodiazepine receptor ligands. **Pharmacol. Rev.**, Bethesda, v. 43, n. 1, p. 27-71, Mar. 1991.

BAUER, G.; NIEDERMEYER, E. Acute convulsions. **Clin. Electroencephalogr.**, Wilmette, v. 10, p. 127-144, Jul. 1979.

BERTOLUCCI, P.A.F.; BRUCKI, S.M.D.; CAMPACCI, S.R.; JULIANO, Y. O mini-exame do estado mental em uma população geral. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 52, n. 1, p. 1-7, Mar. 1994.

BICKFORD, R.G.; BUTT, A.R. Hepatic coma: The electroencephalographic pattern. **J. Clin. Invest.**, New York, v. 34, p. 790-799, 1955.

BLATT, I.; BRENNER, R.P. Triphasic Waves in a Psychiatric Population: A Retrospective Study. **J. Clin. Neurophysiol.**, New York, v. 13, n. 4, p. 324-329, Jul. 1996.

BLEI, A.T. Brain Edema and Portal-Systemic Encephalopathy. **Liver Transplant.**, Philadelphia, v. 6, n. 4, p. S14-S20, Jul. 2000.

BRONSTER, D.J.; EMRE, S.; BOCCAGNI, P.; SHEINER, P.A.; SCHWARTZ, M.E.; MILLER, C.M. Central nervous system complications in liver transplant recipients – incidence, timing, and long-term follow-up. **Clin. Transplant.**, Copenhagen, v. 14, n. 1, p. 1-7, Feb. 2000.

BRUCKI, S.M.D.; MALHEIROS, S.M.F.; OKAMOTO, I.H.; BERTOLUCCI, P.H.F. Dados normativos para o teste de fluência verbal: categoria animais em nosso meio. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 55, n. 1, p. 56-61, Mar. 1997.

BUSTAMANTE, J.; RIMOLA, A.; VENTURA, P.J.; NAVASA, M.; CIRERA, I.; REGGIARDO, V.; RODES, J. Prognostic significance of hepatic encephatopathy in patients with cirrhosis. **J. Hepatol.**, Copenhagen, v. 30, n.5, p. 890-95, May 1999.

BUTTERWORTH, R.F.; GIGUÈRE, J.; MICHAUD, J.; LAVOIE, J.; POMIER LAURARGUES, G. Amonia: Key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. **Neurochem. Pathol.**, Clifton, v. 6, p. 1-12, 1987.

BUTTERWORTH, R.F. Complications of cirrhosis III. Hepatic Encephalopathy. **J. Hepatol. Suppl.**, Amsterdam, v. 32, n. 1, p. 171-180, Mar. 2000a.

_____. Hepatic encephalopathy: a neuropsychiatric disorder involving multiple neurotransmitter systems. **Curr. Opin. Neurol.**, Philadelphia, v. 13, n. 6, p. 721-727, Dec. 2000b.

CALNE, R. Orthotopic liver transplantation. In: **Surgery of the Liver and Billiary Tract**. LH Blungart, 1994. v. 2, p. 1811-1819.

CARDOSO, E.S.; TEIXEIRA, A.C.S.; OLIVEIRA e SILVA, A. In: DANI, R. (ed.). **Gastroenterologia Essencial**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 420-423.

COELHO, J.C.U.; MATIAS, J.E.F.; FREITAS, A.C.T.; PAROLIN, M.B.; SCHULZ, G.J. Transplante Hepático No Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – Descrição de 201 casos. **Rev. Col. Bras. Cir. Suplem.** São Paulo, v. 28, p. 164, jul. 2001.

CONN, H.O. Trailmaking and number-connection tests in the assessment of mental state in portal systemic encephalopathy. **Am. J. Dig. Dis.**, New York, v. 22, p. 541-550, Jun. 1977.

DAS, A.; DHIMAN, R.K.; SARASWAT, V.A.; VERMA, M.; NAIK, S.R. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, Carlton, v. 16, n. 5, p. 531-535, May 2001.

DASARATHY, S.; MULLEN, K.D. Benzodiazepines in hepatic encephalopathy: sleeping with the enemy. **Gut**, London, v. 42, n. 6, p. 764-766, Jun.1998.

DIMARTINI, A.; JAIN, A.; IRISH, W.; FITZGERALD, M.G.; FUNG, J. Outcome of liver transplantation in critically ill patients with alcoholic cirrhosis: survival according to medical variables and sobriety. **Transplantation**, Copenhagen, v. 66, n. 3, p. 298-302, Aug. 1998.

EIDELMAN, B.H.; ABU-ELMAGD, K.; WILSON, J.; FUNG, J.J.; ALESSIANI, M.; VAIN, A.; TAHAYA, S.; TODO, S.N.; TZAKIS, A.; VAN THIEL, D.; SHANNON, W.; STARZL, T.E. Neurologic complications of FK506. **Transplant. Proc.**, Norwalk, v. 23, n. 6, p. 3175-3178, Dec. 1991.

EPI-INFO – Centers for Disease Control & Prevention (CDC), USA. World Health Organization, Geneva, Switzerland. Version 6.04 b – January 1997 – A World Processing, Database and Statistics Program for Public Health.

EPSTEIN, C.M.; RIETHER, A.M.; HENDERSON, R.M.; COTSONIS, G.A. EEG in liver transplantation: visual and computerized analysis. **Electroenceph. Clin. Neurophysiol.**, Amsterdam, v. 83, n. 6, p. 367-371, Dec. 1992.

FICKER, D.M.; WESTMORELAND, B.F.; SHARBROUGH, F.W. Epileptiform Abnormalities in Hepatic Encephalopathy. **J. Clin. Neurophysiol.**, Philadelphia, v. 14, n. 3, p. 230-234, May 1997.

FISCH, B.J.; KLASS D.W. The diagnostic specificity of triphasic wave patterns. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, Amsterdam, v. 70, p. 1-8, Jan. 1988.

FITZ, G. Systemic Complications of Liver Disease. In: FELDMAN, M.; SCHARSCHMIDT, B.; SLEISSENGER, M.H. **Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/ Diagnosis/ Management**. 6 ed. Sleisenger G. Fordtrans's, 1998. p. 1334-40.

FOLEY, J.M; WATSON, C.W.; ADAMS, R.D. Significance of the Electroencephalographic changes in hepatic coma. **Trans. Am. Neurol. Assoc.**, v. 75, p. 161-165, 1950.

FOLSTEIN, M.F.; FOLSTEIN, S.E.; McHUGH, P.R. Mini-mental state-a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J. Psychiat. Res.**, Oxford, v. 12, n. 3, p.189-198, Nov. 1975.

FRYER, J.P.; FORTIER, M.V.; METRAKOS, P.; VERRAN, D.J.; ASFAR, S.K.; PELZ, D.M.; WALL, E.L.; GRANT, D.R.; GHENT, C.N. Central pontine myelinolysis and cyclosporine neurotoxicity following liver transplantation. **Transplantation**, Baltimore, v. 61, n. 4, p. 658-661, Feb. 1996.

FUNG, J.J.; ALESSIANI, M.; ABU-ELMAGD, K. Adverse effects associated to the use of FK506. **Transplant. Proc.**, Baltimore, v. 23, n. 6, p. 3105-3108, Dec. 1991.

GALEN, R.S.; GAMBINO, S.R. **Beyond Normality: The predictive value and efficiency of medical diagnoses**. New York: Wiley & Sons, 1975, p. 1-51.

GROENEWEG, M.; GYR, K.; AMREIN, R.; SCOLLO-LAVIZZARI, G.; WILLIAM, R.; YOO, J.Y.; SCHALM, S.E. Effect of flumazenil on the electroencephalogram of patients with portosystemic encephalopathy. Results of a double blind, randomized, placebo-controlled multicentre trial. **Electroenceph. Clin. Neurophysiol.**, Amsterdam, v. 98, n. 1, p. 29-34, Jan. 1996.

GROENEWEG, M.; QUERO, J.C.; BRUIJN, I.; HARTMANN, I.J.C.; ESSINK-BOT, M.L.; HOP, W.C.J.; SCHALM, S.W. Subclinical Hepatic Encephalopathy Impairs Daily Functioning. **Hepatology**, Philadelphia, n. 28, p. 45-49, Jul. 1998.

GROENEWEG, M.; MOERLAND, W.; QUERO, J.C.; HOP, W.C.J.; KRABBE, P.F.; SCHALM, S.W. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. **J. Hepatol.**, Copenhagen, v. 32, n. 5, p. 748-753, May 2000.

HANNER, J.S.; LI, K.C.P.; DAVIS, G.L. Acquired hepatocerebral degeneration: MR similarity with Wilson's disease. **J. Comput. Assist. Tomogr.**, New York, v. 12, n. 6, p. 1076-1077, Nov./Dec. 1988.

HAZELL, A.S.; BUTTERWORTH, R.F. Hepatic Encephalopathy: An Update of Pathophysiologic Mechanisms. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.** Stanford, v. 222, n. 2, p. 99-112, Nov. 1999.

HAZELL, A.S.; DESJARDINS, P.; BUTTERWORTH, R.F. Increased expression of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in cultures astrocytes following exposure to manganese. **Neurochem. Int.**, Oxford, v. 35, n. 1, p. 11-17, Jul. 1999.

HAUSER, R.A.; ZESIEWICZ, T.A.; TOSEMURGY, A.S.; MARTIZEZ, C.; OLANOW, C.W. Manganese intoxication and chronic liver failure. **Ann. Neurol.**, Philadelphia, v. 36, n. 6, p. 871-875, Dec. 1994.

HENRY, J.B. **Clinical Diagnosis And Management By Laboratory Methods**. 18. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1991.

HOLMES, G.L.; KORTELING, F. Drugs effects on the human EEG. **Am. J. EEG Technol.**, Lawrence, v. 33, n. 1, p. 1-26, Mar. 1993.

HUDA, A.; GUZE, B.H.; THOMAS, M. A.; BUGBEE, M.; FAIRBANKS, L.; STROUSE, T.; FAWZY, I. Clinical Correlation of Neuropsychological Tests With H Magnetic Resonance Spectroscopy in Hepatic Encephalopathy. **Psychosom. Med.**, Baltimore, v. 60, n. 5, p. 550-555, Sep./Oct. 1998.

HUGHES, J.R. EEG in uremia. **Am. J. EEG Technol.**, Carroll, v. 24, n.1, p. 1-10, Mar. 1984.

_____. Principal in the Differentiation of Atypical Spike-Waves and Triphasic Waves. **Am. J. EEG. Technol.**, Carroll, v. 30, n. 3, p. 309-316, Aug. 1990.

JONES, E.A.; CLAIN, D.; CLINK, H.A.M.; MACGILLIVRAY, B.B.; SHERLOCK, S. Hepatic coma due to acute hepatic necrosis treated by exchange blood transfusion. **Lancet**, London, v. 2, p. 169-172, Jun. 1967.

JONES, E.A.; WEISSENBORN, K. Neurology and the liver. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, London, v. 63, n. 3, p. 279-293, Jun. 1997.

KAHAN, B.D. Medical intelligence: cyclosporine. **N. Engl. J. Med.**, London, v. 321, n. 25, p. 1725, Sep. 1989.

KARNAZE, D.S.; BICKFORD, R.G. Triphasic waves: a reassessment of their significance. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, Amsterdam, v. 57, n. 1, p. 193-198, Jan. 1984.

KRIEGER, D.; KRIEGER, S.; JANSEN, O.; GASS, P.; THEILMANN, L.; LICHTNECKER, H. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. **Lancet**, London, v. 346, p. 270-274, Jul. 1995.

LACERDA, M.A.; DEL CLARO P.A.; CAVACANTI FILHO T.R.V.; COELHO J.C.U. Hipertensão Portal e Encefalopatia Hepática. In: COELHO, J.C.U. (Ed.). **Aparelho Digestivo: Clínica e Cirurgia**. 2 ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 1996. p. 1085-1096.

LEZAK, M.D. **Neuropsychological Assessment**. 3 ed. New York: Oxford, 1997.

LOCKWOOD, A.H.; YAP, E.W.H.; WONG, W.H. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. **J. Cereb. Blood Flow Metab.**, Philadelphia, v. 11, p. 337-341, Jan. 1991.

LOCKWOOD, A.H. Early detection and treatment of hepatic encephalopathy. **Curr. Opin. Neurol.**, Philadelphia, v. 11, n. 6, p. 663-666, Dec. 1998.

_____. Neurologic Manifestations of Systemic Disease. Hepatic encephalopathy. **Neurol. Clin.**, Philadelphia, v. 20, n.1, p. 1-7, Feb. 2002

MARKAND, O.N. Electroencephalography in diffuse encephalopathies. **J. Clin. Neurophysiol.**, New York, v. 1, n. 4, p. 357-407, Oct. 1984.

MARTINEZ, A.J.; ESTOL, C.; FARRIS, A.A. Neurologic complications of liver transplantation. **Neurol. Clin.**, Philadelphia, v. 6, p. 327-348, May 1988.

MIES, S.; ALFIERI JÚNIOR, F. Anatomia e fisiologia do fígado. In: COELHO, J.C.U. (Ed.). **Aparelho Digestivo: Clínica e Cirurgia**, 2. ed., Rio de Janeiro: MEDSI, 1996. p. 915-924.

MORENO, E.; GOMEZ, S.R.; GONZALEZ, I.; LINAZ, C.; GARCIA, I.; PEREZ, A.; PALOR, C.; ALVARADO, A.; MAFFETTONE, V.; PEREZ-CERDA, F. Neurologic complications in liver transplantation. **Acta. Neurol. Scand.**, Munksgaard, v. 87, n.1, p. 25-31, Jan. 1993.

MUELLER, A.R.; KLAUS-PETER, P.; WOLF-OTTO, B. Neurotoxicity after orthotopic liver transplantation. A comparison between cyclosporine and FK 506. **Transplantation**, Philadelphia, v. 58, n. 1, p. 155-169, Jan. 1994.

NEUBERGER, J.; McMASTER, P. Liver transplantation – indications. In: SURGERY OF THE LIVER AND BILIARY TRACT. LH Blungart, 1994. v. 2, p. 1801-1810.

NEUBERGER, J. Imunosuppressive drugs. In: MADDREY, W.C.; SCHIFF, E.R.; SORREL, M.E.(Ed). **Transplantation of the Liver**, 3. ed. Philadelphia: Williams and Wilkins, 2001. p. 199-209.

NIEDERMEYER, E. Metabolic Central Nervous System Disorders. In: NIEDERMEYER, E.; SILVA, F.L. **Electroencephalography**. 4. ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1999. p. 416-431.

NOLTE, W.; WILTFANG, J.; SCHINDEL, C.; MÜNKE, H.; UNTERBERG, K.; ZUMHASCH, U.; FIGULLA, H.R.; WERNER, G.; HARTMANN, H.; RAMADORI, G. Portosystemic Hepatic Encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric and electroencephalographic investigations. **Hepatology**, Philadelphia, v. 28, p. 1215-1225, Nov. 1998.

NORA, D.B.; AMARAL, O.B.; BUSNELLO, J.V.; QUEVEDO, J.; VIEIRA, S.; SILVEIRA, T.; KAPCZINSKI, F. Evoked Potentials for the Evaluation of Latent Hepatic Encephalopathy in Pediatric Liver Transplant Candidates. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, Philadelphia, v. 31, n. 4, p. 371-376, Oct. 2000.

NORENBERG, M.D. Astrocytic-ammonia interactions in hepatic encephalopathy. **Semin. Liver Dis.**, New York, v. 16, n. 3, p. 245-253, Aug. 1996.

_____. Astroglial dysfunction in hepatic encephalopathy. **Metab. Brain. Dis.**, New York, v. 13, n. 4, p. 319-335, Dec. 1998.

OPPONG, K.N.W.; AL-MARDINI, H.; THICK, M.; RECORD, C.O. Oral Glutamine Challenge in Cirrhotics Pre e Post-Liver Transplantation: A Psychometric and Analyzed EEG Study. **Hepatology**, Philadelphia, v. 26, n. 4, p. 870-876, Oct. 1997.

PARSONS-SMITH, B.G.; SUMMERSKILL, W.H.J.; DAWSON, A.M.; SHERLOCK, S. The Electroencephalograph in Liver Disease. **Lancet**, London, v.2, p. 867-871, Nov. 1957.

PUGH, R.N.H.; MURRAY-LYON, I.M.; DAWSON, J.L.; PIETRONI, M.C.; WILLIAMS, R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **Br. J. Surg.**, Guilford, v. 60, n. 3, p. 646-649, May 1973.

PUJOL, A.; GRAUS, F.; RIMOLA, A.; BELTRAN, J.; CARCIA-VALDECASAS, J.C.; NAVASA, M.; GRANDE, L.; GALOFRE, J.; VISA, J.; RODES, J. Predictive factors of in-hospital CNS complications following liver transplantation. **Neurology**, Hagerstown, v. 44, n. 7, p. 1226-1230, Apr. 1994.

QUERO, J.C.; HARTMANN, I.J.C.; MEUSLTEE, J.; HOP, W.C.J.; SCHALM, S.W. The Diagnosis of Subclinical Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis Using Neuropsychological Tests and Automated Electroencephalogram Analysis. **Hepatology**, Philadelphia, v. 24, n. 3, p. 556-560, Sep. 1996.

RAABE, W. Synaptic transmission in ammonia intoxication. **Neurochem. Pathol.**, v.6, n. 1-2, p. 145-166, Fev./Apr. 1987.

REHNSTRÖM, S.; SIMERT, G.; HANSSON, J.A.; JOHNSON, G.; VANG, J. Chronic hepatic encephalopathy. A psychometrical study. **Scand. J. Gastroent.**, Oslo, v. 12, n. 3, p. 305-311, 1977.

REUTENS, D.C.; DUNNE, J.W.; GUBBAY, S.S. Triphasic waves in accidental hypothermia. **Electroenceph. Clin. Neurophysiol.**, Amsterdam, v. 76, n. 3, 370-372, Oct. 1990.

RIKKERS, L.; JENKO, P.; RUDMAN, D.; FREIDES, D. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 75, n. 3, p. 462-469. Sep. 1978.

RIORDAN, S.M.; WILLIAMS, R. Current concepts: treatment of hepatic encephalopathy. **New. Eng. J. Med.**, Boston, v. 337, n. 7, p. 473-479, Aug. 1997.

ROY, S.; KAURARGUES, G.P.; BUTTERWORTH, R.F.; HUET, P.M. Hepatic encephalopathy in cirrhotic and portocaval-shunted dogs: Lack of changes in brain GABA levels, and brain glutamic acid decarboxylase activity and brain postsynaptic GABA receptors. **Hepatology**, Philadelphia, v. 8, n. 4, p. 845-849, Jul./Aug. 1988.

SPAHR, L.; BUTTER WORTH, R.F.; FONTAINE, S.; BUI, L.; THERRIEN, G.; MILLETTE, P.C. Increased blood manganese in cirrhotic patients: relationship with magnetic resonance images and neurological symptoms. **Hepatology**, Philadelphia, v. 24, n. 5, p. 1116-1120, Nov. 1996.

SPREEN, O.; STRAUSS, E. **A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary.** 2. ed. New York: Oxford, 1998.

STANTON, A.G. *Primer of Biostatistics.* 4. ed. New York: McGraw Hill, 1997.

STARZL, T.E.; MARCHIORO, T.L.; VON KAULLA, K.N.; HERMANN, G.; GRITTAIN, T.S.; WADDELL, W.R. Homotransplantation of the liver in humans. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v. 117, p. 659-676, 1963.

STARZL, T.E.; VAN THIEL, D.; TSAXIS, A.; IWATSUKIS, S.; TODO, S.; MARSH, J.W.; KONERU, B.; STASCHAK, S.; STIEBER, A. GORDON, R.D. Orthotopic liver transplantation for alcoholic cirrosis. **J. Am. Med. Associat.**, New York, v. 260, n. 17, p. 2542-2544, Nov. 1988.

STEG, R.E.; WSZOLEK, Z.K. Electroencephalographic abnormalities in Liver Transplant: Recipients: Practical Considerations and Review. **J. Clin. Neurophysiol.**, Philadelphia, v. 13, n. 1, p. 60-68, May 1996.

SUNDARAM, M.B.; BLUME, W.T. Triphasic waves revisited. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, Amsterdam, v. 58, p. 51, 1984.

SZERB, J.C.; BUTTERWORTH, R.F. Effect of ammonium ions on synaptic transmission in the mammalian central nervous system. **Prog. Neurobiol.**, London, v. 39, n. 2, p. 135-153, Aug. 1992.

TATER, R.E.; SWITALA, J.; ARRIA, A.; PLAIL, J.; VAN THIEL, D.H. Subclinical hepatic encephalopathy. **Transplantation**, Baltimore, v. 50, n. 4, p. 632-637, Oct. 1990.

TIMMERMANN, L.; GROSS, J.; KIRCHEIS, G.; HÄUSSINGER, D.; SCHNITZLER, A. Cortical origin of mini-asterix in hepatic encephalopathy. **Neurology**, Hagerstown, v. 58, n. 2, p. 285-298, Jan. 2002.

TREMBY, P.N.; CASEMORE, C.; WILLIAMS, R. Continuous Bipolar Recording of the EEG in Patients With Fulminant Hepatic Failure. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, Amsterdam, v. 45, n. 1, p. 107-110, Jul. 1978.

VAN DER RIJT, C.; SCHALM, S.W.; DE GROOT, G.H.; DE WLIENER, M. Objective Measurement of Hepatic Encephalopathy by Means of Automated EEG Analysis. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, Amsterdam, v. 57, p. 423-426, Apr. 1984.

VAN DER RIJT, C.; SCHALM, S.W. Quantitative EEG Analysis and Survival in Liver Disease. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, Amsterdam, v. 61, p. 502-504, Sep. 1985.

VECINO, M.C.; CANTISANI, G.; ZANOTELLI, M.L.; MARRONI, C.A.; BRANDÃO, A.B.M.; CASSAL, A.P.; PERLA, A.S.; FREITAS, D.M.O. Alterações Neurológicas em pacientes submetidos a transplante hepático. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 58, n. 2, p. 304-309, Jun. 2000.

WALKER, C.O.; SCHENKER, S. Pathogenesis of hepatic encephalopathy with special reference to the role of ammonia. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 23, n. 5, p. 619-632, May 1970.

WATANABE, A. Cerebral changes in hepatic encephalopathy. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, Carlton, v. 13, n. 7, p. 752-760, Jul. 1998.

WECHSLER, D. **WAIS-R: Manual**. The Psychological Corporation Harcourt Brace Jovanovich, Inc., USA, 1981.

WEISSENBORN, K.; SCHOLZ, M.; HINRICHS, H.; WILTFANG, J.; SCHMIDT, F.W.; KÜNKEL, H. Neurophysiological assessment of early hepatic encephalopathy. **Electroenceph. Clin. Neurophysiol.**, Amsterdam, v. 75, n. 4, p. 289-295, Apr. 1990.

WEISSENBORN, K.; EHRENHEIM, C.H.; HORI, A.; KUBICKA, S.; MANNS, M.P. Pallidal lesions in patients with liver cirrhosis: clinical and MRI evaluation. **Metab. Brain. Dis.**, New York, v. 10, n. 3, p. 219-31, Sep. 1995.

WIJDICKS, E.F.M.; WIESNER, P.F.; KROM, P.A.F. Neurotoxicity in liver transplant recipients with cyclosporine immunosuppression. **Neurology**, Hagerstown, v. 45, n. 11, p. 1962-1964, Nov. 1995.

WIJDICKS, E.F.M.; PLEVAK, D.J.; WIESNER, R.H.; STEERS, J.L. Causes and outcome of seizures in liver transplant recipients. **Neurology**, Hagerstown, v. 47, p. 1523-1525, Dec. 1996.

WIJDICKS, E.F.M.; DAHLHE, L.J.; WIESNER, R.H. Oral cyclosporine decreases severity of neurotoxicity in liver transplant recipients. **Neurology**, Hagerstown, v. 52, n. 8, p. 1708-1715, May 1999.

WSZOLEK, Z.K.; AKSAMIT, A.J.; ELLINGSON, R.J.; SHARBROUGH, F.W.; WESTMORELAND, B.F.; PFEIFFER, R.F.; STEG, R.E.; GROEN, P.C. Epileptiform electroencefalographic abnormalities in liver transplant recipients. **Ann. Neurol.**, Boston, v. 30, n. 1, p. 37-41, Jul. 1991.

ANEXOS

ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	74
ANEXO 2 - DADOS DEMOGRÁFICOS, ETIOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA	76
ANEXO 3 - AVALIAÇÃO CLÍNICA E NEUROPSICOLÓGICA.....	78
ANEXO 4 - DADOS LABORATORIAIS DOS PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA – PARTE A.....	84
ANEXO 5 - DADOS LABORATORIAIS DOS PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA – PARTE B.....	86
ANEXO 6 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E DE EEG DOS CASOS QUE FORMAM O GRUPO CONTROLE.....	88

ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

- a) Você tem tipo de doença denominado de Insuficiência Hepática está sendo convidado a participar de um estudo intitulado Avaliação Eletrencefalográfica nos Pacientes Portadores de Doença Hepática Crônica Submetidos a Transplante Hepático. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.
- b) O objetivo desta pesquisa é descrever o espectro eletrencefalográfico dos pacientes portadores de insuficiência hepática crônica submetidos a transplante hepático
- c) Caso você participe da pesquisa, será necessário fazer exames eletrencefalográficos, testes psicométricos e consulta médica
- d) Você não correrá nenhum risco participando do estudo.
- e) A avaliação será realizada em conjunto com as consultas de rotina do Serviço de Transplante Hepático.
- f) Estão garantidas todas as informações que você queira, antes durante e depois do estudo.
- g) A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.
- h) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.
- i) Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio H.C.
- j) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Eu entendi o que não posso fazer durante o tratamento e sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

_____	Data	_____	Data
Assinatura do paciente	___/___/___	Nome do pesquisador	___/___/___

**ANEXO 2 – DADOS DEMOGRÁFICOS, ETIOLOGIA E
CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA**

DADOS DEMOGRÁFICOS, ETIOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

Paciente	Idade	Sexo	Escolaridade	Etiologia	ClassificaçãoChild-Pugh
1	28	M	7 anos	Vírus B	B
2	52	M	3	Vírus B	A
3	55	M	4	Álcool	B
4	61	M	11	Álcool	C
5	22	F	10	CEP	B
6	59	F	3	Vírus C	B
7	59	M	5	Hemocromatose	C
8	37	F	15	Hepatite autoimune	C
9	18	M	10	Doença de Caroli	C
10	54	M	5	Vírus C	B
11	31	M	15	Vírus B	A
12	40	M	8	Álcool	C
13	48	M	3	Álcool	B
14	49	F		Amiloidose	B
15	60	M	15	Álcool	B
16	66	F	4	CBP	C
17	47	M	7	Vírus B	B
18	54	M		Hepatite fulminante	C
19	19	F	5	Cirrose criptogênica	B
20	42	M	11	Vírus C	C

NOTA: CEP = colangite esclerosante primária; CBP= cirrose biliar primária

ANEXO 3 – AVALIAÇÃO CLÍNICA E NEUROPSICOLÓGICA

AVALIAÇÃO CLÍNICA E NEUROPSICOLÓGICA

A) MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

MINI EXAME DE ESTADO MENTAL (MMS Folstein 1975)

SERVIÇO E DISCIPLINA DE NEUROLOGIA & SERVIÇO DE PSICOLOGIA

NOME.....RG.....

IDADE.....D/N...../...../.....AVALIAÇÃO...../...../...../DOMIN.(E).(D)

ESCOLARIDADE.....OCUPAÇÃO.....

HIPÓTESE DIAGNÓSTICA.....

TOTAL MMS:.....(MAX 30)

Ponto de corte: Bertolucci, P. et al (1994)

analfabetos = 13

baixa escolaridade (1 a 4 anos) e média (4 a 8 anos) = 18

alta escolaridade (mais de 8 anos) = 26

ORIENTAÇÃO:

() 5. MANHÃ/TARDE() DIA/SEMANA() DIA() MÊS() ANO()

() 5. PAÍS() ESTADO() CIDADE() HOSPITAL() ANDAR()

REGISTRO (MEMÓRIA)

() 3. RECORDAR 3 PALAVRAS: JANELA - CASACO - CANETA

ATENÇÃO:

() 5. DIMINUIR 7 DE 100, -7 E -7: 93-86-79-72-65 (58-51-44-37-30-23-16-9-2)

OU SOLETRAR A PALAVRA MUNDO AO CONTRÁRIO: O D N U M

RECORDAÇÃO:

() 3. RECORDAR AS 3 PALAVRAS: JANELA - CASACO - CANETA

LINGUAGEM:

() 2. DENOMINAR 2 OBJETOS: LÁPIS - RELÓGIO

() 1. REPETIR: CASA DE FERREIRO, ESPETO DE PAU ou NEM AQUI, NEM ALI NEM LÁ.

() 3. COMANDOS VERBAIS:

PEGUE ESTE PAPEL() DOBRE-O AO MEIO () E COLOQUE-O SOBRE A MESA()

() 1. LEIA A FRASE: FECHÉ OS OLHOS

() 1. ESCREVA UMA FRASE

CÓPIA (PRAXIA VISUO-CONSTRUTIVA):

() 1. COPIE O DESENHO (2 PENTÁGONOS)

MINI AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR - HC

QUEM É O PRESIDENTE DO BRASIL?

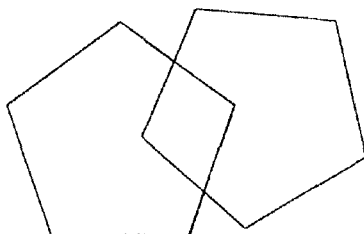
QUANTO É 3 + 5?

QUANTO É 6 x 3?

SE UM PACOTE DE LEITE CUSTA 50 CENTAVOS. QUANTO CUSTARÃO 2 PACOTES?

VOCÊ TEM 10 REAIS E GASTA 3 REAIS E 50 CENTAVOS. QUANTO SERÁ O TROCO?

FECHE OS OLHOS



B) TESTE DE TRILHAS

Teste de Trilhas

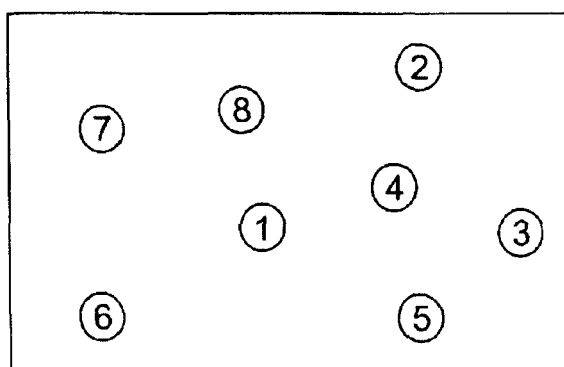
NOME: _____ DATA: _____

Trilhas	Tempo	Erros	Escore Padronizado	Percentil
A				
B				

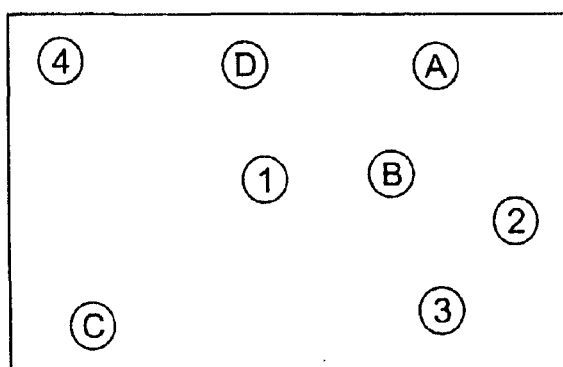
Tabela para adultos com escolaridade até 1º grau (Bornstein, 1985)

Idade	HOMENS				MULHERES			
	Trilha A		Trilha B		Trilha A		Trilha B	
	média	DP	média	DP	média	DP	média	DP
20 - 39	28.3	8.4	70.0	28.7	23.2	5.5	56.4	21.3
40 - 59	38.9	12.5	107.8	52.2	30.5	9.2	76.7	25.7
60 - 69	37.6	8.5	119.4	42.3	40.7	12.9	96.4	27.3

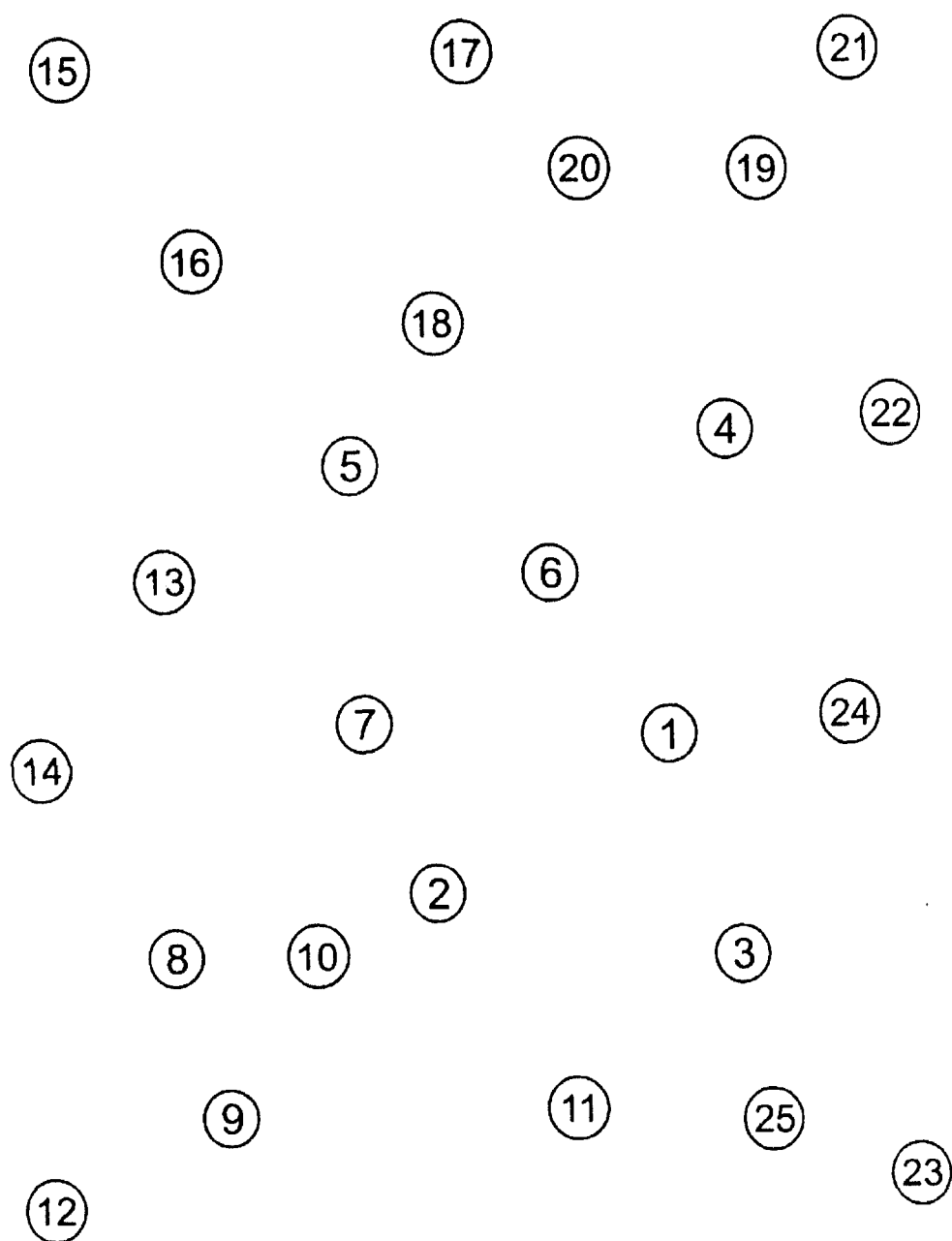
A



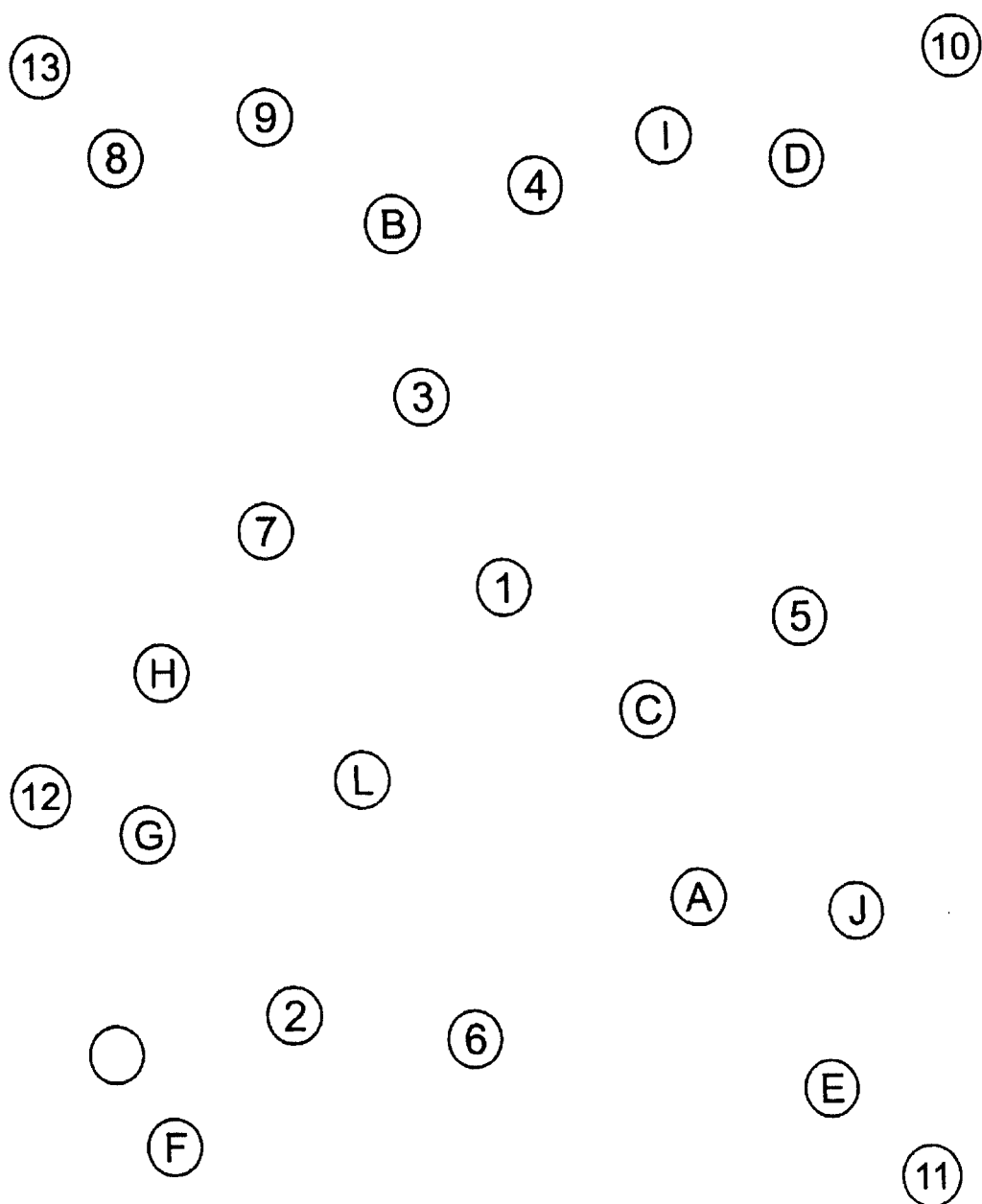
B



TESTE DE TRILHAS - PARTE A



TESTE DE TRILHAS – PARTE B



C) SUBTESTE DE DÍGITOS DO WAIS-R E TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL

Nome:

Data:

NÚMEROS WAIS R: _____ (28/D=2)

ORDEM DIRETA

582	694
6439	7286
42731	75836
619473	392487
5917428	4179386
58192647	38295174
275862584	713942568

ORDEM INDIRETA

24	58
629	415
3279	4968
15286	61843
539418	724856
8129365	4739128
94376258	72819653

FLUÊNCIA VERBAL (PRODUÇÃO CONTROLADA DE PALAVRAS)**60 segundos**

F	A	R	TOTAL	CATEGORIAS ANIMAIS	(9 / 13)

**ANEXO 4 – DADOS LABORATORIAIS DOS PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA – PARTE A**

DADOS LABORATORIAIS DOS PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA – PARTE A

Paciente	AST-pré	AST-30	AST-90	ALT-pré	ALT-30	ALT-90	ALB-pré	ALB-30	ALB-90
1	65	39	27	34	83	45	3,9	4,5	4,9
2	23	-	-	13	-	-	3,8	-	-
3	40	26	36	21	30	72	4	3,9	4,5
4	43	13	44	44	12	61	3,7	4,7	4,4
5	297	20	33	382	19	25	4,3	3,7	3,8
6	119	15	41	103	15	41	4,1	4,4	4,4
7	45	49	34	26	22	15	2,2	3,2	3,2
8	40	-	-	38	-	-	3,6	-	-
9	180	23	-	148	46	-	3,9	3,7	-
10	43	16	16	31	16	11	3,4	4,9	4,8
11	108	20	141	94	53	178	3,9	4,4	4,7
12	53	30	36	31	35	58	3,7	4,8	5,1
13	42	21	20	31	40	43	5	5,1	4,5
14	24	-	-	23	-	-	5	-	-
15	80	22	30	60	26	30	3,9	4,2	3,8
16	116	-	-	158	-	-	-	-	-
17	24	13	14	22	27	23	4,3	4,8	4,2
18	133	-	-	75	-	-	2,8	-	-
19	66	14	93	28	285	113	2,6	4,2	3,6
20	102	49	129	53	82	94	1,9	2,7	2,1
N	20	15	14	20	15	14	19	15	14
Média	82,2	24,7	49,6	70,8	52,7	57,8	3,7	4,2	4,1
Mediana	59,0	21	35	36,6	30,0	44			
DP	66,2	12,1	40,9	84,2	68,0	45,4	0,8	0,7	0,8

NOTA: AST = aspartato amino transferase, ALT = alanino amino transferase, ALB = albumina,
 pré = período pré-TxH, 30 = 30 dias pós-TxH, 90 = 90 dias pós-TxH,
 N= número de sujeito, DP = desvio padrão.

**ANEXO 5 – DADOS LABORATORIAIS DOS PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA – PARTE B**

DADOS LABORATORIAIS DOS PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA – PARTE B

Paciente	BT-pré	BT-30	BT-90	BD-pré	BD-30	BD-90	TAP-pré	TAP-30	TAP-90
1	6,63	3,03	4,89	1,8	1,21	0,58	20,7	18	15,8
2	1,24	-	-	0,3	-	-	15	-	-
3	1,45	1,98	1,25	0,42	0,84	0,39	16	12	12
4	1,87	0,95	1,4	0,62	0,28	0,5	19	13,5	12,9
5	2,65	2,14	2,3	1,29	0,81	0,9	17	13	13,5
6	1,3	0,7	1,03	0,41	0,1	0,26	19	13	12
7	6,57	1,68	0,6	2,71	0,71	0,1	30	14,8	14,3
8	1,28	-	-	0,4	-	-	21	-	-
9	8,08	0,98	-	4,76	0,47	-	18,7	16,6	-
10	1,66	0,63	0,42	0,55	0,18	0,1	17,5	14,9	13,8
11	2,26	3,03	5,94	0,88	1,27	3,14	19	13	11,4
12	2,46	1,16	1,13	0,72	0,43	0,35	17	13	12,1
13	1,82	0,77	0,58	0,47	0,22	0,16	18,5	12,4	11,8
14	0,48	-	-	0,13	-	-	15	-	-
15	1,55	0,95	0,84	0,52	0,29	0,32	16	12,8	12,1
16	14,21	-	-	7,97	-	-	20,5	-	-
17	1,74	1,29	0,7	0,6	0,33	0,17	15,6	12,8	12,1
18	38,2	-	-	17,5	-	-	22,3	-	-
19	0,58	0,32	9,94	0,24	0,13	5,85	11,8	15	15
20	4,2	22,7	19,74	1,91	11,9	11,03	22	14,3	16
N	20	15	14	20	15	14	20	15	14
Média	5,01	2,82	3,63	2,21	1,28	1,70	16,6	13,9	13,2
Mediana	1,85	1,16	1,19	0,61	0,43	0,37			
DP	8,49	5,38	5,38	4,07	2,96	3,13	3,8	1,7	1,6

NOTA: BT = bilirrubina total, BD = bilirrubina direta, TAP = tempo de ativação da protrombina,
 pré = período pré-TxH, 30= 30 dias pós-TxH, 90= 90 dias pós-TxH,
 N= número de sujeitos, DP= desvio padrão.

**ANEXO 6 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E DE EEG DOS
CASOS QUE FORMAM O GRUPO CONTROLE**

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E DE EEG DOS CASOS QUE FORMAM O GRUPO CONTROLE

Paciente	Sexo	Idade	FRBP	AMP	ALENT	HV	FEI	SONO
1	M	28	11	35	-	D	+	I,II
2	M	26	10,5	35	-	AC	-	I
3	M	27	12	32,5	-	N	-	I,II
4	M	28	9,5	32,5	-	M	-	I,II
5	F	44	11	22,5	-	D	+	I
6	M	27	11	32,5	-	AC	-	I
7	M	22	11,5	85	-	N	-	I
8	M	24	10	30	-	N	-	I,II
9	M	25	10	30	-	D	+	I,II
10	M	32	10	32,5	-	D	+	I,II
11	F	39	12,5	22,5	-	N	-	I,II
12	F	24	9,5	50	-	N	+	I,II
13	M	23	10	32,5	-	M	-	N
14	F	50	11,5	52,5	-	M	+	N
15	M	23	10	40	-	AC	-	I,II
16	M	23	10,5	30	-	N	-	N
17	M	24	9,5	37,5	-	M	-	I,II
18	F	24	10,5	50	-	M	-	N
19	F	38	10,5	32,5	-	AC	-	I
20	M	21	10	32,5	-	AC	+	I,II
21	M	24	11	32,5	-	AC	-	I,II
22	M	21	11	25	-	AC	+	I,II
23	M	23	11	20	-	D	-	I,II
24	M	22	10,5	32,5	-	M	-	I,II
25	M	23	11,5	20	-	AC	-	I
26	M	24	11,5	42,5	-	N	+	I,II
27	M	22	11,5	45	-	M	+	I,II
28	M	25	10,5	25	-	D	-	I,II
29	M	24	10,5	52,5	-	AC	-	I,II
30	M	34	10	20	-	AC	+	I,II
31	M	27	12	42,5	-	N	-	I,II
32	M	24	11	40	-	N	+	I,II
33	F	52	11	50	-	M	+	I,II
34	M	38	11	40	-	D	-	I,II
35	F	33	9	50	-	M	+	I,II
36	F	57	10	35	-	D	+	I,II
37	M	22	10	22,5	-	N	-	I,II
38	M	26	9,5	50	-	AC	+	I,II
39	M	37	10	17,5	-	AC	-	I
40	M	24	11,5	22,5	-	AC	-	N
Média		28,9		35,81				
DP		9,0		12,85				
Mediana				32,5				

NOTA: FRBP = frequência do ritmo de base posterior (Hz), AMP = amplitude ($\mu\text{V}/\text{mm}$),
 ALENT = alentecimento, HV = hiperventilação voluntária, FEI = fotoestimulação intermitente,
 SONO = fases do sono, M = sexo masculino, F = sexo feminino, - = negativa,
 + = presença de resposta específica de seguimento, I e II = fases do sono,
 N = não ocorreu, AC = acentuado alentecimento da atividade de fundo,
 D = discreto alentecimento da atividade de fundo, M = moderado alentecimento da
 atividade de fundo.